neurowoche

4. – 7. November 2026
CityCube Berlin + digital

Abstracts

99. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

www.neuro-woche.org

Angaben für Zitate:
Titel des Abstracts
Abstract-Nummer, siehe Abstract
Namen der Autoren, siehe Abstract
Quelle: neurowoche 2026 - Abstracts
URN: urn:nbn:de:101:1-2610191726561.134186187572

Copyright ©2026 Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.

Inhaltsverzeichnis

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie

4 Bewegungsstörungen

86 Demenzen

121 Epilepsie

159 Erkrankungen von Rückenmark, Nerv & Muskel

217 Hirnnervenerkrankungen (inkl. Schwindel)

225 Multiple Sklerose

305 Neurogenetik & seltene Erkrankungen

337 Neuroimmunologie

445 Neuroinfektiologie

458 Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin

471 Neuroonkologie

489 Neuropsychologie & Schlaf

508 Neurorehabilitation

519 Schlaganfall

568 Schmerz

585 Sonstiges (Leitlinien, Evidenzbasierte Medizin, Ökonomie, Epidemiologie)

DGNN – Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

603 Artificial Intelligence

604 Muscle & Nerve

608 Neurodegeneration

613 Neuroinflammation

615 Tumor

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Bewegungsstörungen

DGN-HT-15

Digital Adherence to Remote Health Monitoring in Friedreich Ataxia - Insights from the PROFA Study

Marcus Grobe-Einsler[1,2,3], Katrin Feldmann[1], Tamara Schaprian[1], Maresa Buchholz[4], Stephanie Borel[5], Sabrina Sayah[5], Rania Hilab[5], Lucie Pierron[5], Audrey Iskandar[4], Brittany Humphries[6], Claire Ewenczyk[5], Anna Heinzmann[5], Mariana Atencio[7], Vivian Maas[1], Jennifer Faber[1,2,8], Sylvia Bösch[9], Elisabetta Indelicato[9], Kathrin Reetz[10], Jörg B. Schulz[10], Almut Bischoff[11,12], Thomas Klopstock[11,12,13], Ludger Schöls[14,15], Martina Minnerop[3,16,17], Dagmar Timmann-Braun[18], Elin Davies[19], Alexandra Durr[5], Feng Xie[6], Bernhard Michalowsky[4], Thomas Klockgether[1]

[1]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Parkinson, Schlaf- und Bewegungsstörungen, Zentrum für Neurologie, Bonn, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Düsseldorf, Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Düsseldorf, Deutschland, [4]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Site Rostock/Greifswald, Patient-reported Outcomes & Health Economics Research, Greifswald, Germany, [5]Sorbonne Université, Paris Brain Institute (ICM - Institut du Cerveau), INSERM, CNRS, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France, [6]Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, [7]Sorbonne Université, Paris Brain Institute (ICM - Institut du Cerveau), INSERM, CNRS, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France, [8]Department of Neuroradiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, [9]Centre for rare Movement disorders Innsbruck, Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria, [10]Department of Neurology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [11]Friedrich-Baur-Institute at the Department of Neurology, LMU University Hospital, Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) Munich, Germany, [12]German Center for Neurodegenerative Diseases, Munich, Germany, [13]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany, [14]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Site Tuebingen, Germany, [15]Department of Neurology and Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen, Germany, [16]Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Juelich, Juelich, Germany, [17]Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty & University Hospital Duesseldorf, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [18]Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen University Hospital, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, [19]Aparito Ltd a wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company, 11-12 Gwenfro, Wrexham Technology Park, Wrexham, Wales, United Kingdom

Background: Friedreich's ataxia (FA) is the most common autosomal recessive hereditary ataxia and is associated with severe motor impairment. With the recent approval of Omaveloxolon as the first disease-modifying therapy, additional clinical trials investigating novel therapeutic approaches are ongoing. However, the high frequency of on-site assessments represents a considerable burden for patients. The PROFA study is a prospective multicenter observational study including multidimensional remote assessments of health status.

Objectives: To assess acceptability, usability and feasibility a mobile health application for the remote collection of patient-reported outcomes (PROs) and digital activity data in FA patients.
Question: Is longitudinal remote assessment feasible for patients with movement disorders, and what factors influence digital adherence parameters?
Methods: Digital adherence was analyzed based on usage behavior of 95 FA patients participating in the PROFA study. Three complementary adherence metrics were assessed:
1. Participation frequency, defined as strict (percentage of PROs completed relative to questionnaires sent) and overall quantitative adherence (percentage of PROs completed relative to the maximum possible number);
2. Temporal adherence, defined as response latency following questionnaire delivery; and,
3. Interaction intensity, defined as questionnaire completion duration. Influencing factors were analyzed using multivariate models.
Results: During six months of individual study participation, 95 FA patients received 4,453 activity-related tasks and 2,365 questionnaires. Median ataxia severity was 16.0 (IQR 13–22) SARA points and median age was 33 years (IQR 24–44.5). Participation frequency was higher for questionnaires (75.6% strict; 66.3% overall) than for activity-related PROs (68.9% strict; 52.5% overall) and was higher in centers providing paid patient incentives.
Higher participation frequency was associated with shorter response latency ($\beta = -0.099$, $p = .008$) and shorter completion duration ($\beta = -0.014$, $p < .001$), but with small effect sizes ($R^2 = 0.046$ and 0.058). Quantitative adherence models showed a moderate positive effects of age (strict: $\beta = 0.52$; $p = 0.018$; overall: $\beta = 0.57$; $p = 0.017$) with an increase of approximately 0.5% per year of age, but with small effect sizes ($R^2adj = 0.01$ for strict and 0.02 for overall adherence). Ataxia severity did not impact digital adherence.
Conclusions: Longitudinal multidimensional remote assessments are feasible in patients with FA, independent of disability due to ataxia severity.
Analyses of temporal adherence provide guidance for the integration of digital PRO-based monitoring in future clinical studies in movement disorders.

DGN-HT-23

Frequenzspezifische und raum-zeitliche Dynamik der Phasen-Amplituden-Kopplung bei der Parkinson-Krankheit

Philipp Löhrer[1], Sahar Yassine[1], Immo Weber[2], Valentin Seeger[3], Shenghong He[1], Alek Pogosyan[1], Lijiao Chen[2], Laura Witt[2], Gereon R. Fink[3], David Pedrosa[2], Lars Timmermann[2], Huiling Tan[1]
[1]Universität Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford, United Kingdom, [2]Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Kopplungen zwischen unterschiedlichen Frequenzbändern (cross-frequency-coupling, CFC) gelten als Mechanismus, der den neuronalen Informationstransfer über räumliche und zeitliche Skalen hinweg ermöglicht. Eine spezielle Form des CFC ist die Phasen-Amplituden-Kopplung (PAC), bei der die Amplitude einer schnelleren Oszillation an die Phase einer langsameren Oszillation gekoppelt ist. PAC ist an verschiedenen höhergradigen kognitiven Funktionen beteiligt und weist bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen pathologische Veränderungen auf. So ist bei der Parkinson-Krankheit (engl. Parkinson's disease, PD) die Kopplung zwischen Gamma-Amplitude (50-150 Hz) und Beta-Phase (13-35 Hz) übersteigert.
Diese verstärkte β-γ-PAC wurde sowohl im Nucleus subthalamicus als auch in verschiedenen kortikalen Arealen nachgewiesen und wird durch dopaminerge Therapie sowie Tiefe Hirnstimulation reduziert. Daher wird die übersteigerte β-γ-PAC als potenzieller Marker der Erkrankung und Ziel für adaptive Verfahren diskutiert.

Ziele: Trotz dieser vielversprechenden Befunde besteht weiterhin eine wesentliche Wissenslücke, da die räumliche und frequenzspezifische Dynamik der β-γ-PAC sowie ihr Zusammenhang mit motorischen Symptomen und Therapieeffekten bislang unklar sind. Ziel dieser Studie war es, diese Dynamiken sowie die Zusammenhänge mit Therapieeffekten zu untersuchen.
Fragestellung: Wie stellt sich die räumliche und frequenzspezifische Ausprägung der β-γ-PAC im kortikalen Motornetzwerk bei Parkinson-Patienten dar, und wie hängt sie mit motorischen Symptomen sowie dem Ansprechen auf dopaminerge Medikation zusammen?
Methoden: Wir untersuchten 15 Patientinnen und Patienten mit PD sowie 13 gleichaltrige gesunde Kontrollen in Ruhe mittels hochauflösendem 128-Kanal-EEG sowie MRT. Mittels Quellenrekonstruktionsanalyse wurden die Signale einzelner Areale des kortikalen Motornetzwerkes – bestehend aus primär motorischem Kortex (M1), supplementär motorischem Areal (SMA), lateralem prämotorischen Kortex (lPM) und dorsolateralem präfrontalen Kortex (DLPFC) – extrahiert und die PAC innerhalb dieser Regionen berechnet sowie mit motorischen Symptomen assoziiert.
Ergebnisse: Es zeigten sich drei zentrale Ergebnisse: (i) ein frequenzspezifischer Anstieg der hohen β (23-35 Hz)-γ-PAC innerhalb und zwischen den Quellen des kortikalen Motornetzwerks; (ii) ein Zusammenhang zwischen erhöhter β-γ-PAC des hohen β-Bands und Bradykinesie sowie Rigor im OFF-Medikationszustand, jedoch nicht mit Tremor; sowie (iii) eine medikationsbedingte Reduktion der hohen β-γ-PAC im supplementär-motorischen Areal, die mit klinischer Verbesserung korrelierte.
Schlussfolgerungen: Diese Studie liefert neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit als Oszillopathie und identifiziert die hohe β-γ-PAC als potenziellen Marker für parkinsonspezifische Symptome und Therapieeffekte. Dies hat wichtige Implikationen für invasive wie nicht-invasive therapeutische Verfahren, da eine gezielte Modulation der hohen β-γ-PAC vielversprechender sein könnte als die Beeinflussung der β-γ-PAC im Allgemeinen.

DGN-HT-66

AmParkSurvey – Ambulante Parkinson-Versorgung in Deutschland: Umfrage, Pilotstudie und Aufbau eines Registers zur systematischen Bestandsaufnahme in neurologischen Praxen

Ingmar Wellach[1,2,3] im Namen von Prof. Dr. med. Christoph Redecker
[1]Evangelisches Amalie Sieveking-Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [2]Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum OWL, Klinikum Lippe, Universität Bielefeld, Klinik für Neurologie und Neurogeriatrie, Lemgo, Deutschland, [3]Praxis für Neurologie und Psychiatrie Hamburg Walddörfer, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Wie für andere chronische Erkrankungen ist die ambulante Versorgung von Menschen mit Parkinson-Krankheit für Diagnostik, Therapieanpassung und Verlaufskontrolle im Sinne der Behandlungskontinuität von zentraler Bedeutung. Gleichzeitig fehlen in Deutschland detaillierte Daten dazu, wie Parkinsonbetroffene im Alltag neurologischer Praxen -unabhängig von deren Versorgungsstufe und Spezialisierungsgrad- tatsächlich versorgt und behandelt werden. Während die aktuellen und mehrheitlich von stationär tätigen Autoren publizierten S2k-Behandungsleitlinien zwar einen strukturierten Rahmen vorgeben, ist deren Grad der Durchdringung, insbesondere in dem von vielen Einschränkungen beeinflussten ambulanten Bereich, sehr intransparent und insbesondere in strukturschwachen Regionen noch immer sehr fraglich.
Ziel und Fragestellung: Ziel der vorliegenden und vorbereitenden Erhebung war es, einen ersten strukturierten Einblick in ambulante Versorgungsstrukturen und -routinen für Menschen mit Parkinson mit Hilfe des Einsatzes standardisierter Instrumente systematisch zu erhalten und zu beschreiben.
Methoden: Hierzu wurde -vorbereitend auf eine in Planung befindliche nachfolgende Pilotstudie (AmParkReg)- eine explorative Querschnittsbefragung unter 21 neurologischen Praxen in Deutschland durchgeführt. Erhoben wurden Praxis-

merkmale, klinische Standarduntersuchungen, der Einsatz von Skalen und Fragebögen, die Erfassung nicht-motorischer Symptome sowie Aspekte der diagnostischen und qualitätssichernden Praxis.
Ergebnisse: Die Auswertung zeigt eine hohe Übereinstimmung bei der klinischen Beurteilung motorischer Symptome. Gleichzeitig werden nicht-motorische Symptome und standardisierte Assessments nur unvollständig und heterogen erfasst. Der Einsatz strukturierter Instrumente zur Verlaufsbeurteilung und Qualitätssicherung ist in der ambulanten Routine bislang nicht flächendeckend etabliert. Insgesamt deutet die Befragung auf eine solide klinische Versorgung, aber auf relevante Lücken bei Standardisierung und systematischer Dokumentation hin.
Schlussfolgerungen: Die Arbeit macht deutlich, dass für die ambulante Parkinson-Versorgung in Deutschland spezifische, praxisnahe und idealerweise auch sektorenübergreifende Versorgungs- und Forschungsstrukturen notwendig sind. Daraus ergibt sich perspektivisch ein hoher Relevanzgrad für die neurologische Praxis, die Versorgungsforschung und die Weiterentwicklung von Qualitätsstandards. Der nächste Schritt dahin wird die Initiierung der bundesweiten Pilotstudie AmParkReg mit dem Ziel sein, ein ambulantes Parkinson-Register auf- und auszubauen.

DGN-HT-67

Härtefallprogramm Hopledo®: Erste Daten aus der Klinik für Bewegungsstörungen Beelitz-Heilstätten

Tina Mainka-Frey[1,2], Katarina Rukavina[1], Robert Zillmann[1], Doreen Gruber[1], Georg Ebersbach[1]
[1]Neurokliniken Beelitz, Beelitz-Heilstätten, Deutschland, [2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Sektion für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Wirkfluktuationen sind ein häufig auftretendes Symptom im Verlauf der Parkinson-Krankheit. Zur Behandlung stehen bisher nach Optimierung der oral-medikamentösen Therapie Geräte-gestützte Therapieoptionen (z.B. tiefe Hirnstimulation, subkutane Foslevodopa-Infusion) zur Verfügung. Ende August 2026 hat die EMA die Zulassung für ein orales Levodopa/ Carbidopa-Präparat mit veränderter Galenik für die Behandlung von moderaten bis schweren motorischen Fluktuationen erteilt. Mit der Marktverfügbarkeit in Deutschland wird im Oktober 2026 gerechnet.
Ziele: Erste Daten der Behandlung mit Hopledo® im Rahmen eines Härtefallprogramms aus einem spezialisierten Zentrum in Deutschland teilen.
Fragestellung: Beschreibung des Umstellungsprozesses, der Wirksamkeit und Verträglichkeit des neu zugelassenen Präparats Hopledo® unter Real-life Bedingungen.
Methoden: Retrospektive Auswertung der Krankenakten von Patient:innen mit Parkinson-Krankheit und moderaten bis schweren Wirkfluktuationen, die im Rahmen eines Härtefallprogramms eine Behandlung mit Hopledo® erhalten oder erhalten hatten.
Ergebnisse: Bis Ende August 2026 wurden 33 Patient:innen in das Härtefallprogramm eingeschlossen, von 22 Patient:innen (10 weiblich) lagen Follow-Up Daten vor. Gemäß Einschlusskriterien des Härtefallprogramms waren die Patient:innen von moderaten bis schweren Wirkfluktuationen betroffen (MDS-UPDRS IV 10.7 ± 3.9 Punkte; Alter 66.2 ± 8.2 Jahre, Erkrankungsdauer 13.5 ± 7.6 Jahre).
Im Mittel nahmen die Patient:innen vor der Einstellung auf Hopledo® 794.4mg ± 342 Levodopa pro Tag an 6.2 ± 0.98 Einnahmezeitpunkten in 3.2 ± 0.5 Stunden-Intervallen zu sich. Es waren 2.6 ± 1.9 Umstellungen der Therapie mit Hopledo® notwendig.
Nach einer Follow-Up-Zeit von 45.8 ± 31.1 Tagen nahmen die Patient:innen 966mg ± 420.2 Hopledo® in 3.7 ± 0.46 Einzeldosen zu sich. Die Einnahmeintervalle konnten auf 5.3 ± 2.0 Stunden verlängert werden. Die Wirkfluktuationen waren gebessert (MDS-UPDRS IV 7.6 ± 3.5 Punkte). Die Begleitmedikation (z.B. MAO-B-Inhibitoren, COMT-Inhibitoren) wurde bei fast allen Patient:innen belassen. Ungefähr die Hälfte der Patient:innen nahm nach Umstellung auf Hopledo® noch zusätzlich lösliches Levodopa ein.

Bei 7 Patient:innen wurde die Einnahme von Hopledo® aufgrund von verstärkten Wirkfluktuationen, verzögertem oder nicht-erreichtem ON nach 19.3 ± 11.2 Tagen abgebrochen. Die aufgezeichneten unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprachen dem typischen Profil einer Behandlung mit Levodopa (z.B. Dyskinesien, Halluzinationen).
Schlussfolgerungen: Bei der Mehrheit der Patient:innen mit Parkinson-Krankheit und moderaten bis schweren Wirkfluktuationen konnte durch die Einstellung auf Hopledo® eine Reduktion der Einnahme-Frequenz der oralen dopaminergen Medikation mit Erweiterung der Levodopa-Einnahmeintervalle erreicht werden. Die Wirkfluktuationen waren rückläufig. In dem ausgewählten Kollektiv wurde die Therapie mit Hopledo® von ca. einem Drittel der Patient:innen aufgrund von vermehrten Wirkfluktuationen oder verzögertem/ nicht-erreichten ON nicht fortgeführt.

DGN-HT-68

Interneuronen-Remodelling und PAR-bZIP-assoziierte regulatorische Veränderungen im sporadischen ALS-Motorkortex

Tim Trobisch[1], Amel Zulji[1], Thomas Thaewel[1], Celia Lerma Martin[1], Celine Geywitz[1], Rosanna Parlato[2], Jochen Weishaupt[3], David Brenner[3], Lucas Schirmer[1]
[1]Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Sektion für Neuroimmunologie, Mannheim, Deutschland, [2]Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Sektion für Neurodegeneration, Mannheim, Deutschland, [3]Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist durch die selektive Degeneration oberer und unterer Motoneurone gekennzeichnet. Zunehmend weisen jedoch funktionelle und molekulare Befunde darauf hin, dass auch breitere kortikale Netzwerke betroffen sind. Insbesondere ist bislang unzureichend geklärt, wie sich krankheitsassoziierte Veränderungen auf unterschiedliche inhibitorische Interneuronenpopulationen verteilen und ob sich dabei zellsubtypspezifische regulatorische Zustände identifizieren lassen.
Ziele: Ziel der Studie war es, transkriptionelle und epigenetische Veränderungen im primären Motorkortex bei sporadischer ALS zellsubtypspezifisch zu charakterisieren und diese räumlich einzuordnen. Ein besonderer Fokus lag auf der Identifikation regulatorischer Programme innerhalb inhibitorischer Interneuronen.
Fragestellung: Untersucht wurde, ob sich ALS-assoziierte molekulare Veränderungen über klassische Motoneuronen hinaus auf weitere exzitatorische und inhibitorische Neuronenpopulationen erstrecken, ob gemeinsame funktionelle Programme über verschiedene neuronale Subtypen hinweg bestehen und ob einzelne Interneuronenpopulationen besonders ausgeprägte regulatorische Veränderungen aufweisen.
Methoden: Primärer Motorkortex von fünf Personen mit sporadischer ALS und fünf neurologisch unauffälligen Kontrollen wurde mittels 10x Multiome simultan auf Einzelkern-Ebene hinsichtlich Genexpression und Chromatinzugänglichkeit untersucht. Ergänzend erfolgte eine räumliche Transkriptomanalyse von sechs kortikalen Gewebeschnitten. Zellsubtypspezifische differentielle Genexpression, Gene-Set-Enrichment-Analysen, chromVAR-basierte Motivanalyse sowie RNA–ATAC-Kopplungsanalysen wurden durchgeführt. Regulatorische Veränderungen wurden auf Donorebene ausgewertet.
Ergebnisse: ALS-assoziierte transkriptionelle Veränderungen betrafen zahlreiche exzitatorische und inhibitorische Neuronenpopulationen. Mehrere Interneuronenklassen gehörten zu den Subtypen mit besonders ausgeprägter differentieller Genexpression. Über verschiedene neuronale Populationen hinweg zeigte sich eine konvergente Zunahme metabolischer und translationaler Programme bei gleichzeitiger Reduktion synaptischer, struktureller und adhäsionsassoziierter Funktionen. Innerhalb der inhibitorischen Populationen zeigten VIP-Interneuronen die stärkste und statistisch am klarsten aufgelöste Abnahme der Zugänglichkeit TEF- und DBP-assoziierter Motive der PAR-bZIP-Transkriptionsfaktorfamilie. PAR-bZIP-motivassoziierte Gene waren bevorzugt unter den in ALS herunterregulierten Genen vertreten und insbesondere mit synaptischen und neuronalen Strukturprogrammen assoziiert. Auf Donorebene korrelierte die mittlere TEF/DBP-Motivaktivität mit der Expression eines entsprechenden 129-Gen-RNA-Programms.

Schlussfolgerungen: Die Daten zeigen eine breite molekulare Beteiligung exzitatorischer und inhibitorischer Neuronen am Krankheitszustand des sporadischen ALS-Motorkortex. Neben einem gemeinsamen neuronalen Stress- und Konnektivitätsprogramm identifizieren wir in VIP-Interneuronen einen ausgeprägten PAR-bZIP-assoziierten multimodalen Zustand. Dieser Befund erweitert die zelluläre Perspektive auf kortikale ALS-Pathologie und weist auf subtype-spezifische regulatorische Veränderungen innerhalb inhibitorischer Netzwerke hin.

DGN-HT-78

GBA1-assoziierter kognitiver Decline bei Morbus Parkinson: eine explorative longitudinale Multikohortenstudie

Merle Bode[1,2,3], Claire Pauly[4,5], Sonja Jonsdottir[6], Claudia Schulte[1,2], Isabel Wurster[1,2], Benjamin Roeben[1,2], Stefanie Lerche[1,2], Sara Becker[1], Werner Poewe[7], Rejko Krüger[4,5,8], Inga Liepelt-Scarfone[1,2], Kathrin Brockmann[1,2]
[1]Universität Tübingen, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, Tübingen, Deutschland, [2]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Tübingen, Deutschland, [3]Klinikum Stuttgart, Zentrum für seelische Gesundheit, Stuttgart, Deutschland, [4]Luxembourg Institute of Health, Luxembourg Institute of Health, Strassen, Luxembourg, [5]Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Parkinson's Research Clinic, Luxembourg, Luxembourg, [6]Luxembourg Institute of Health (LIH), Transversal Translational Medicine, strassen, Luxembourg, [7]Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Österreich, [8]Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Translational Neuroscience, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

Hintergrund: Personen mit Morbus Parkinson (engl. Parkinson's Disease; PD), die eine pathogene Mutation im Glucocerebrosidase-Gen tragen (PD-GBA1+), stehen unter einem höheren Risiko, kognitive Beeinträchtigungen zu entwickeln als Personen mit PD ohne eine pathogene *GBA1*-Mutation (PD-GBA-).
Ziele: In der vorliegenden Studie charakterisierten wir das längsschnittliche kognitive Profil von Personen mit PD_GBA1+ mit zusätzlichem Fokus auf klinisch relevante kognitive Beeinträchtigungen und deren Onset.
Fragestellung: Welche kognitiven Funktionen declinen wann und wie schnell bei PD-GBA1+?
Methoden: In dieser longitudinalen Multikohortenstudie (PPMI, ABC-PD, NCER-PD) wurden neuropsychologische Testbatterien von 546 gesunden Kontrollen (2.9±4.3 Follow-Up-Jahre), 903 Personen mit PD-GBA1- (4.4±4.2 Follow-Up-Jahre) und 211 Personen mit PD-GBA+ (4.8±3.4 Follow-Up-Jahre) standardisiert. Generalized Linear Mixed Models modellierten die Leistung innerhalb jeder kognitiven Domäne über das Alter und die Krankheitsdauer. Eine explorative latente Trajektorien-Analyse identifizierte potentielle kognitive Subgruppen. Time-to-first-Event-Models erfassten die Risiken klinisch relevanter kognitiver Beeinträchtigungen (Testwert $z \leq -1.5$, MoCA<26). Eine Expanding-Time-Window-Analyse erfasste den zeitlichen Verlauf dieser Beeinträchtigungen.
Ergebnisse: Zur Baseline zeigten PD-GBA1+ gegenüber PD-GBA- Leistungsminderungen in mehreren kognitiven Domänen (exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Funktionen, Gedächtnis). Im Längsschnitt zeigte sich ein rascherer Abfall generalisiert über diese kognitiven Domänen. PD-GBA+ zeigten ein erhöhtes Risiko klinisch relevanter kognitiver Beeinträchtigungen, wobei die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Visuoperzeption am frühesten abnahmen (1.2-2.5 Jahre früher). Innerhalb von PD-GBA1+ identifizierten wir eine Subgruppe mit einem besonders raschen kognitiven Abfall. Personen innerhalb dieser Subgruppe waren eher männlich, berichteten häufiger von depressiven Symptomen und trugen eher eine schwere *GBA1*-Mutation.
Schlussfolgerungen: Der kognitive Abbau bei PD-GBA1+ verläuft domänen-generalisiert, rascher und beginnt früher im Vergleich zu PD-GBA1-.

DGN-IN-34

Volumetric MRI Biomarkers and Segmentation Methods for Progression of MSA

Benno Gesierich[1], Marina Mihaljevic[2], Johannes Levin[3,4], Armin Giese[3], Nitsan Halevy[2], Steve Barash[2], Orna Tohami[2], Werner Poewe[5], Klaus Seppi[5], Florian Krismer[5], Marco Düring[3,6]

[1]Medical Image Analysis Center (MIAC), Basel, Switzerland, [2]Teva Branded Pharmaceuticals LLC, West Chester, United States, [3]MODAG Neuroscience Solutions, Wendelsheim, Geremany, [4]Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Neurology, Munich, Germany, [5]Medical University Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Austria, [6]Ludwig-Maximilians-Universität München, Institute for Stroke and Dementia Research (ISD), Munich, Germany

Aims: This study investigated longitudinal volume changes in selected brain regions (lateral ventricles, deep grey matter (DGM), cerebellum, and pons) on MRI as indicators of disease progression in multiple system atrophy (MSA). We compared effect sizes of regional volume changes across brain areas and segmentation methods and related them to effect sizes of clinical decline measured by the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). Segmentation methods were further validated by assessing their scan–rescan repeatability.

Methods: MRI and UMSARS data from 42 patients with MSA in 2 multicenter trials (Rasagiline for MSA, NCT00977665; PROMESA, NCT02008721) were analyzed using multiple segmentation methods: FreeSurfer (v6.0.0 and v8.1.0; cross-sectional and longitudinal), SynthSeg, FastSurfer, and 2 in-house deep learning–based tools. Scan–rescan repeatability was evaluated in an independent cohort of 46 patients with cerebral small vessel disease (MarkVCID consortium). Effect sizes of 1-year changes were computed for regional brain volumes and UMSARS scores.

Results: Effect sizes were largest for ventricular enlargement and DGM atrophy, followed by cerebellar and pontine atrophy. All MRI-derived measures were more sensitive to change over a 1-year period than UMSARS scores. Newer segmentation tools outperformed older ones, particularly for DGM structures. Scan–rescan precision strongly correlated with longitudinal effect sizes of DGM and cerebellar atrophy, underscoring the link between technical reliability and biomarker sensitivity.

Conclusions: This study provides the first systematic comparison of segmentation methodologies for assessing longitudinal brain volume changes in MSA. Regional volumetric MRI, when analyzed with contemporary tools, yields highly sensitive markers of disease progression, surpassing clinical scales such as UMSARS in terms of effect sizes. These findings support the use of volumetric MRI as a surrogate endpoint of disease progression in future MSA clinical trials.

DGN-IN-121

Long-term effect of opicapone in Parkinson's patients without motor complications: 1.5-year EPSILON study findings

Joaquim Ferreira[1], Olivier Rascol[2], Fabrizio Stocchi[3], Angelo Antonini[4], Helena Brigas[5], Joana Moreira[5], Jose Rocha[5], Miguel Fonseca[5], Michael Kemmer[6], Paula Krieg[6], Jörg Holenz[5], Werner Poewe[7]

[1]Universidade Lisboa, CNS - Campus Neurológico, Torres Vedras, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculdade de Medicina, Lisboa, Portugal, [2]University of Toulouse, University Hospital of Toulouse, INSERM, Clinical Investigation Center CIC1436 Departments of Neurosciences and Clinical Pharmacology and NS-Park/FCRIN network, Toulouse, France, [3]IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy, [4]University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy, [5]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal, [6]Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Germany, [7]Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Austria

Objectives: The 24-week, double-blind, placebo-controlled Phase III EPSILON study demonstrated that the addition of opicapone in non-fluctuating levodopa-treated patients with Parkinson's disease (PD) significantly improved motor impairment without increasing the likelihood of developing motor complications versus placebo.
We report motor function, motor complication and tolerability findings of the EPSILON study up to 1.5 years.
Methods: Participants who completed the 24-week, double-blind phase received opicapone 50 mg during the 52-week open-label extension study. Results for participants who switched from placebo to opicapone were compared with those who received opicapone throughout the two phases (1.5 years). Changes in the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (motor score) and Part IV were key endpoints. Safety was evaluated across 1.5 years.

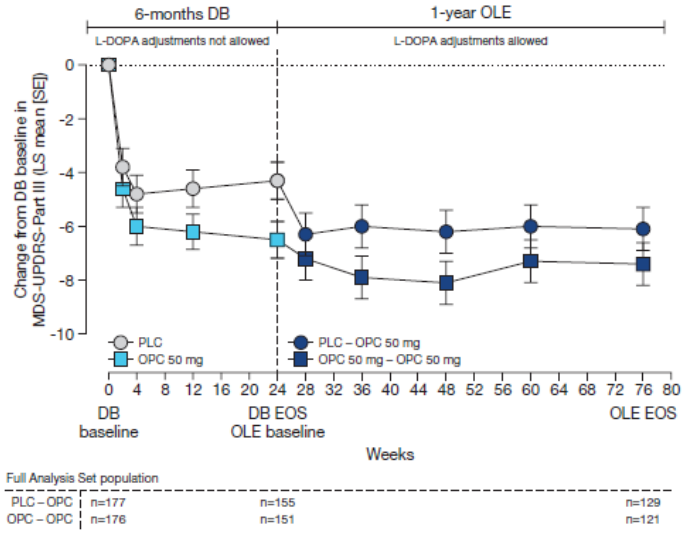


Figure 1. LS Mean (SE) change in MDS-UPDRS motor scores from DB baseline until the end of the OLE phase.
DB, double-blind; EOS, end of study; L-DOPA, levodopa; LS, least square; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; OLE, open-label extension; OPC, opicapone; PLC, placebo; SE, standard error.

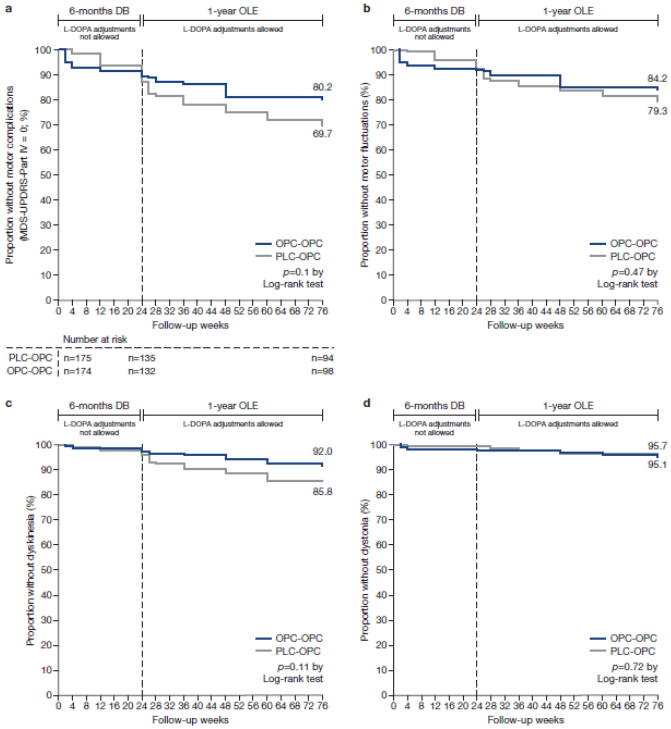


Figure 2. Development of motor complications: Kaplan-Meier survival curves for remaining free of (a) motor complications (b) motor fluctuations (c) dyskinesia, and (d) dystonia. Time to motor complications was evaluated using the MDS-UPDRS Part IV score and categorized by type: dyskinesia (item 4.1 - time spent with dyskinesia), motor fluctuations (item 4.3 - time spent in OFF), and OFF-dystonia (item 4.6 - painful OFF-dystonia).
DB, double-blind; EOS, end of study; L-DOPA, levodopa; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; OLE, open-label extension; OPC, opicapone; PLC, placebo.

Results: The efficacy of opicapone on motor symptoms during the double-blind phase was sustained during the 1-year open-label phase (adjusted mean MDS-UPDRS Part III score ± standard error (SE) change from double-blind baseline to Week 76: -7.4±0.81). Patients who switched from placebo to opicapone had a reduction of their MDS-UPRS Part III mean score ± SE from double-blind baseline to Week 76 of -6.1±0.79 (Figure1). At Week 76, 80.2% of patients in the opicapone-opicapone group remained free of motor complications compared with 69.7% in the placebo-opicapone group (p=0.1) [Figure2a). At study end, there were no significant differences between the two groups in the percentage of patients remaining free of motor fluctuations (84.2% vs. 79.3%),
dyskinesias (92% vs. 85.8%,) or dystonia (95.1% vs. 95.7%) (Figure2b-d). Opicapone was well-tolerated.
Conclusions: Opicapone provided sustained symptomatic relief over 1.5 years in levodopa-treated patients without motor fluctuations and was not associated with an increased risk for motor complications.
Supported by Bial.

DGN-IN-123

Efficacy of Opicapone in early motor fluctuations in Parkinson's Disease: A Comparison of Early versus Later Initiation

Joaquim Ferreira[1], Fabrizio Stocchi[2], Angelo Antonini[3], Olivier Rascol[4], Georg Ebersbach[5], Jaime Kulisevsky[6], Miguel Fonseca[7], Daniel Ramos[7], Jose Rocha[7], Helena Brigas[7], Michael Kemmer[8], Norbert Rückert[8], Jörg Holenz[7], Werner Poewe[9]

[1]Universidade Lisboa, CNS - Campus Neurológico, Torres Vedras, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculdade de Medicina, Lisboa, Portugal, [2]IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy, [3]University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy, [4]University of Toulouse, University Hospital of Toulouse, INSERM, Clinical Investigation Center CIC1436 Departments of Neurosciences and Clinical Pharmacology and NS-Park/FCRIN network, Toulouse, France, [5]Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen in Beelitz-Heilstätten, Beelitz, Deutschland, [6]Sant Pau Hospital, Movement Disorders Unit, Barcelona, Spain, [7]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal, [8]Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland, [9]Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Austria

Introduction: The best available data suggest that opicapone use in patients with recent-onset wearing-off yields a higher magnitude of effect than that observed in later stages1. However, the long-term impact of earlier initiation has not been well studied.

This post-hoc analysis assessed the long-term outcomes of early initiation of opicapone in levodopa-treated patients with early motor-fluctuations in Parkinson's disease.

Methods: Data were pooled from randomized, 3.5-month, double-blind, placebo-controlled trials of opicapone and their 1-year open-label extensions. Analyses included participants initially randomized to placebo or opicapone 50 mg who continued opicapone during the open-label phase and had developed wearing-off within ≤2 years prior to screening. ON/OFF status was assessed using 24-hour patient diaries.

Results: Among 227 participants with recent-onset wearing-off (opicapone=117; placebo=110), opicapone 50 mg significantly reduced OFF-time versus placebo (mean placebo-adjusted reduction: –65.6 min [95% CI: –105.5 to –25.6]; p=0.0014) and increased Good-ON-time (+88.3 min [95% CI: 47.0 to 129.6]; p<0.0001). At the 1-year open-label extension, early starters maintained numerically greater reductions in OFF-time (–30.0 min [95% CI: –74.8 to 14.8]; p=0.20) and increases in Good-ON-time (+38.2 min [95% CI: –6.6 to 82.9]; p=0.09) compared with late opicapone starters (Figure 1, Table 1).

Mean levodopa doses remained stable in both groups, and no significant increase in ON-time with troublesome dyskinesia was observed.

Conclusions: Early opicapone in PD patients with recent-onset wearing-off provided sustained improvements of ~2.5 hours in OFF-time and Good-ON-time, without increasing dyskinesia or levodopa doses. These results support the use of opicapone in early wearing-off without aggravating the risk of dyskinesia.

Reference: *The Added Benefit of Opicapone When Used Early in Parkinson's Disease Patients With Levodopa-Induced Motor Fluctuations: A Post-hoc Analysis of BIPARK-I and -II - PubMed*

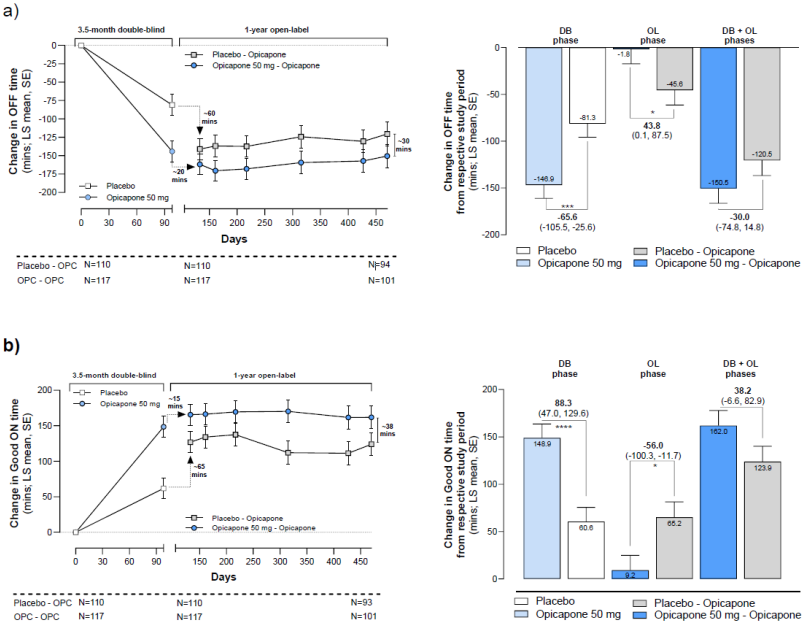


Figure 1. Long-term effectiveness of opicapone across double blind and open-label extension periods, by prior randomization (a) OFF time (b) Good ON time in PwP with onset of wearing-off ≤ 2 years.
*Data are LS mean ± SE. P values based on MMRM analyses *p<0.05. OPC, opicapone; PBO, placebo*

	Change from DB baseline		Change from OL baseline	
	OPC-OPC N=117	**PBO-OPC N=110**	**OPC-OPC N=117**	**PBO-OPC N=110**
OFF-time (min) Adjusted mean change from baseline	-150.5 ± 15.9	-120.5 ± 16.3	-1.8 ± 15.5	-45.6 ± 15.8
Difference at Visit 14 (95% CI) P-value	-30.0 (-74.8, 14.8) 0.1889		43.8 (0.1, 87.5) **0.0494**	
ON-time (min) Adjusted mean change from baseline	159.9 ± 15.8	116.2 ± 16.1	6.6 ± 15.0	54.5 ± 15.3
Difference at Visit 14 (95% CI) P-value	43.8 (-0.7, 88.2) 0.0534		-47.9 (-90.2, -5.6) **0.0267**	
Good ON-time (min) Adjusted mean change from baseline	162.0 ± 15.9	123.9 ± 16.2	9.2 ± 15.7	65.2 ± 16.1
Difference at Visit 14 (95% CI) P-value	38.2 (-6.6, 82.9) 0.0943		-56.0 (-100.3, -11.7) **0.0135**	
ON-time with Troublesome dyskinesia (min) Adjusted mean change from baseline	-3.1 ± 4.8	-5.3 ± 4.9	-4.2 ± 6.5	1.5 ± 6.6
Difference at Visit 14 (95% CI) P-value	2.2 (-11.3, 15.8) 0.7465		-5.8 (-24.0, 12.5) 0.5349	

Table 1. Long-term effectiveness of opicapone across open-label treatment, by prior randomization.
Data are LS mean ± SE. P values based on MMRM analyses

DGN-IN-128

Long-term Safety of Opicapone in Parkinson's Disease Patients with First Signs of Wearing-off

Joaquim Ferreira[1], Fabrizio Stocchi[2], Angelo Antonini[3], Olivier Rascol[4], Georg Ebersbach[5], Jaime Kulisevsky[6], Nicola Pavese[7], Günter U. Höglinger[8], Daniel Ramos[9], Jose Rocha[9], Helena Brigas[9], Michael Kemmer[10], Lena Schwarz[10], Jörg Holenz[9], Werner Poewe[11]

[1]Universidade Lisboa, CNS - Campus Neurológico, Torres Vedras, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculdade de Medicina, Lisboa, Portugal, [2]IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy, [3]University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy, [4]University of Toulouse, University Hospital of Toulouse, INSERM, Clinical Investigation Center CIC1436 Departments of Neurosciences and Clinical Pharmacology and NS-Park/FCRIN network, Toulouse, France, [5]Neurologischen Fachkrankenhauses für Bewegungsstörungen in Beelitz-Heilstätten, Beelitz, Deutschland, [6]Sant Pau Hospital, Movement Disorders Unit, Barcelona, Spain, [7]Newcastle University, Clinical Ageing Research Unit, Newcastle, United Kingdom, [8]Ludwig-Maximilians-University Hospital, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [9]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal, [10]Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland, [11]Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Austria

Introduction: Opicapone is used to manage motor fluctuations in Parkinson's patients, and its earlier initiation at wearing-off onset demonstrated benefits in OFF- and Good-ON-time without increasing dyskinesia over 1 year. This post-hoc analysis evaluated opicapone' s long-term safety and tolerability in Parkinson's patients with early fluctuations.

Methods: Data were pooled from double-blind, placebo-controlled BIPARK I and II studies (3.5 months) and their 1-year open-label extensions. Analyses included participants randomized to placebo or opicapone 50mg who continued opicapone during the open-label phase and had developed wearing-off within ≤2 years prior to screening. Treatment-emergent adverse events (TEAEs), TEAEs considered related to treatment, and TEAEs leading to discontinuation were evaluated.

Results: Safety Set included 218 patients with recent-onset wearing-off (placebo, n=110; opicapone, n=118). During the double-blind phase, TEAEs occurred in 55.9% of opicapone-treated and 51.8% of placebo-treated patients, with treatment-related TEAEs being reported in 30.5% and 20.0%, respectively (Table 1).

Most frequent treatment-related TEAEs with opicapone were dyskinesia (9.3%) and insomnia (3.4%). In the 1-year open-label extension, treatment-related TEAEs occurred in 39.8% of patients continuing opicapone and 35.5% of those switching from placebo, most commonly dyskinesia (8.5% and 13.6%, respectively) (Table 2).

Treatment-related TEAEs leading to discontinuation were infrequent (2.5% and 0.0%, respectively); no deaths were reported.

Conclusions: Long-term opicapone exposure was generally safe and well-tolerated in patients with recent-onset fluctuations. Most TEAEs were mild/moderate and consistent with dopaminergic therapy. Dyskinesia occurred less frequently in early versus later starters during the open-label phase, supporting opicapone' s favorable safety profile when initiated at wearing-off onset.

Supported by: Bial.

Reference:

1. Early start of opicapone in Parkinson's disease: evidence from a pooled analysis of phase 3 trials for sustained benefit in patients with recent onset of motor fluctuations - PubMed

Table 1. Safety and tolerability during the double-blind phase (14-15 weeks)

	Opicapone 50mg n=118	Placebo n=110
All TEAEs, n (%)	66 (55.9)	57 (51.8)
Mild	58 (49.2)	46 (41.8)
Moderate	30 (25.4)	16 (14.5)
Severe	4 (3.4)	4 (3.6)
Serious	3 (2.5)	2 (1.8)
All related TEAEs, n (%)	36 (30.5)	22 (20.0)
Serious	0 (0)	2 (1.8)
Related TEAEs occurring in ≥1% in at least one arm, n (%)		
Dyskinesia	11 (9.3)	4 (3.6)
Insomnia	4 (3.4)	0 (0)
Dry mouth	3 (2.5)	2 (1.8)
Blood CPK increased	3 (2.5)	0 (0)
Nausea	2 (1.7)	3 (2.7)
Headache	2 (1.7)	2 (1.8)
Somnolence	2 (1.7)	2 (1.8)
Constipation	2 (1.7)	0 (0)
Dysguesia	2 (1.7)	0 (0)
Hypertension	2 (1.7)	0 (0)
Weight decreased	2 (1.7)	0 (0)
Dizziness	1 (0.8)	2 (1.8)
Hyperhidrosis	0 (0)	2 (1.8)

CPK, creatine phosphokinase; TEAE, Treatment-emergent adverse events

Table 2. Safety and tolerability during the open-label extension phase (1 year)

	Opicapone 50mg-Opicapone n=118	Placebo - Opicapone n=110
All TEAEs, n (%)	86 (72.9)	77 (70.0)
Mild	69 (58.5)	69 (62.7)
Moderate	51 (43.2)	42 (38.2)
Severe	13 (11.0)	12 (10.9)
Serious	11 (9.3)	10 (9.1)
Leading to discontinuation	4 (3.4)	0 (0.0)
All related TEAEs, n (%)	47 (39.8)	39 (35.5)
Serious	3 (2.5)	0 (0)
Leading to discontinuation	3 (2.5)	0 (0)
Related TEAEs occurring in ≥2% in at least one arm, n (%)		
Dyskinesia	10 (8.5)	15 (13.6)
Parkinson's Disease	3 (2.5)	5 (4.5)
Blood CPK increased	5 (4.2)	4 (3.6)
Insomnia	2 (1.7)	4 (3.6)
Nausea	2 (1.7)	4 (3.6)
Dry mouth	1 (0.8)	3 (2.7)
Nightmare	1 (0.8)	3 (2.7)
Weight decreased	3 (2.5)	3 (2.7)
Drug effect decreased	5 (4.2)	2 (1.8)
Hallucination, visual	3 (2.5)	2 (1.8)
Tremor	3 (2.5)	2 (1.8)
Hypertension	3 (2.5)	1 (0.9)
Deaths, n (%)	0 (0)	0 (0)

CPK, creatine phosphokinase; TEAE, Treatment-emergent adverse events

DGN-IN-129

Formulierungsabhängige Pharmakokinetik von Trientin bei Morbus Wilson: Relevanz für neurologische Manifestationen und Therapieoptimierung

Christian Hartmann[1], Steffen Wahler[2], Karl Heinz Weiss[3]
[1]Universitätsklinik Düsseldorf, Department of Neurology, Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Düsseldorf, Deutschland, [2]St. Bernward GmbH, Hamburg, Deutschland, [3]Krankenhaus Salem, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Trientin ist ein etablierter Kupferchelator zur Behandlung des Morbus Wilson, insbesondere bei Unverträglichkeit oder unzureichender Eignung von D-Penicillamin. Für die Langzeittherapie stehen unterschiedliche Trientin-Formulierungen zur Verfügung, die sich in Wirkstoffmenge, Salzform und galenischen Eigenschaften unterscheiden können. Für neurologisch betroffene Patientinnen und Patienten ist ein stabiler, gut überwachter Therapieverlauf wesentlich; pharmakokinetische Unterschiede zwischen Formulierungen können daher für die klinische Einordnung eines Präparatewechsels relevant sein.
Ziele: Ziel war die Charakterisierung der Pharmakokinetik einer Trientindihydrochlorid-Testformulierung im Vergleich zu einer Referenzformulierung unter Nüchternbedingungen. Untersucht wurden systemische Exposition, Absorptionsgeschwindigkeit, interindividuelle Variabilität, Metabolitenprofil und die Interpretation einer dosisnormalisierten Auswertung.
Fragestellung: Zeigt die Testformulierung bei der verabreichten Stärke eine vergleichbare Exposition gegenüber der Referenzformulierung, und wie sind Unterschiede in Tmax sowie in der dosisnormalisierten Analyse im Hinblick auf Formulierungseffekte und den Begriff der Bioäquivalenz zu bewerten?
Methoden: In einer randomisierten, offenen, balancierten Zwei-Perioden-Crossover-Studie erhielten gesunde erwachsene Probanden jeweils eine Einzeldosis der Test- und Referenzformulierung unter Nüchternbedingungen. Insgesamt wurden 36 Personen eingeschlossen; 35 gingen in die pharmakokinetische Auswertung ein. Über 48 Stunden wurden Plasmaproben gewonnen. Trientin und N1-Acetyltriethylentetramin wurden mittels validierter LC-MS/MS-Methode bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter wurden nicht-kompartimentell berechnet. Primär wurden Cmax und AUC0–t des parent compound Trientin bewertet; Metabolitendaten wurden unterstützend analysiert.
Ergebnisse: Die Testformulierung zeigte eine frühere Absorption als die Referenzformulierung. Der mediane Tmax betrug 1,25 h gegenüber 2,25 h. Die mittlere Cmax lag bei 934,0 ± 346,0 ng/ml versus 832,3 ± 370,9 ng/ml; die AUC0–t bei 3771,2 ± 1962,2 h·ng/ml versus 3503,7 ± 1898,0 h·ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 11,3 ± 7,5 h beziehungsweise 9,5 ± 5,8 h. In der nicht dosisnormalisierten Analyse lagen die 90%-Konfidenzintervalle der geometrischen Mittelwertverhältnisse bei 104,40–126,60% für Cmax und 98,40–121,55% für AUC0–t.
Nach Dosisnormalisierung lagen die entsprechenden Intervalle bei 125,28–151,92% und 118,08–145,86%. Die Metabolitendaten waren unterstützend, aber nicht primär entscheidend. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf; fünf milde Ereignisse wurden in der Nachbeobachtung dokumentiert.
Schlussfolgerungen: Die Daten zeigen bei den verabreichten Stärken eine vergleichbare Gesamt-Exposition, zugleich aber eine frühere Absorption und eine höhere dosisnormalisierte Exposition pro mg für die Testformulierung. Dies spricht für formulierungsspezifische pharmakokinetische Unterschiede. Der Begriff Bioäquivalenz sollte bei unterschiedlichen Wirkstoffmengen differenziert verwendet werden. Beim Wechsel zwischen Trientin-Formulierungen bleiben die jeweils zugelassenen Dosierungsempfehlungen sowie klinisch-laborchemisches Monitoring entscheidend.

DGN-IN-130

SL-START: A multicentre observational study of sublingual apomorphine titration and usage schemes in routine practice

Jan Kassubek[1], Peter Themann[2], Carolin Maganete[3], Glynn Jones[3], Michael Kemmer[4], Signe Thiesen-Nash[4], Isabel Pijuan[3], Jörg Holenz[3]

[1]University Hospital Ulm, Department of Neurology, Ulm, Germany, [2]KTW Klinik am Tharandter Wald GmbH, Department of Neurology and Parkinson, Halsbruecke, Deutschland, [3]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal, [4]Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland

Introduction: People with Parkinson's disease (PD) experiencing motor fluctuations often suffer problems such as morning akinesia, delays in time-to-ON, and unpredictable OFF episodes with their levodopa regimen. Apomorphine sublingual film (SL-APO) is taken on demand for a quick and reliable transition from OFF to ON. SL-APO requires titration for optimal effect while balancing tolerability. The SL-START study aims to characterize how SL-APO is titrated and used in routine practice.

Methods: SL-START is a prospective, observational, 6-month study of SL-APO to be conducted at 12 sites across Germany. Patients (≥18y) with a PD diagnosis and experiencing intermittent OFF episodes not sufficiently controlled by oral antiparkinsonian medication are eligible if they have been prescribed SL-APO for the management of OFF episodes.

Results: Patients will be assessed at baseline, during titration, and after 3 and 6 months. The primary objective is to identify the different titration schemes, including number of days and OFF episodes needed to achieve the optimal SL-APO dose and the percentage of patients who achieve an optimal dose. Details of the SL-APO regimen, use of domperidone, and other PD medications will be documented. Clinician and Patient Global Impressions of Change and satisfaction with SL-APO will also be captured. Safety and tolerability will be assessed via adverse event reporting and the number of treatment discontinuations.

Conclusion: SL-START will inform on the factors of SL-APO titration that are important for patient retention and the titration strategies which work best in real-world practice.

Funding: BIAL

DGN-IN-133

Levodopa dose-related risk of Motor Complications in Early Parkinson's Disease Patients Treated with Opicapone: Findings from EPSILON study

Joaquim Ferreira[1], Olivier Rascol[2], Fabrizio Stocchi[3], Angelo Antonini[4], Helena Brigas[5], Joana Moreira[5], Jose Rocha[5], Miguel Fonseca[5], Michael Kemmer[6], Bärbel Schillinger[6], Jörg Holenz[5], Werner Poewe[7]
[1]Universidade Lisboa, CNS - Campus Neurológico, Torres Vedras, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculdade de Medicina, Lisboa, Portugal, [2]University of Toulouse, University Hospital of Toulouse, INSERM, Clinical Investigation Center CIC1436 Departments of Neurosciences and Clinical Pharmacology and NS-Park/FCRIN network, Toulouse, France, [3]IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy, [4]University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy, [5]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal, [6]Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland, [7]Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Austria

Introduction: The 24-week EPSILON study showed that opicapone improved motor symptoms in early Parkinson's disease without increasing the risk of motor complications (MCs), with benefits sustained over 1 year. This post-hoc analysis evaluated whether levodopa dose (<400 vs. ≥400 mg/day) and timing of OPC initiation (Double- blind vs. Open-label extension baseline) influence MCs risk over 1.5 years.
Methods: EPSILON was a randomised, DB, placebo-controlled study followed by a 1-year OLE. Levodopa-treated PD patients without MCs received OPC 50 mg or placebo during the DB phase, after which all patients received OPC 50mg. This post-hoc analysis assessed time to MCs, dyskinesia (MDS-UPDRS-IV item 4.1), and OFFs (item 4.3) over 1.5 years in patients initiating OPC early (OPC-OPC) or after placebo (PLC-OPC), stratified by levodopa dose (<400 vs. ≥400 mg/day). Kaplan–Meier survival analyses with log-rank tests were used
Results: Higher levodopa doses (≥400mg/day) showed a trend for increased MCs risk, particularly in patients starting OPC later. The proportion of patients without MCs were 81.9% (<400mg/day) and 79.0% (≥400mg/day) in the OPC-OPC group, versus 73.3% (<400mg/day) and 66.7% (≥400mg/day) in the PLC-OPC group (p=0.04). Dyskinesia followed a similar trend (p=0.06), the proportion without OFFs was slightly higher in the OPC-OPC group but independent of baseline levodopa dose (p=0.4), while dystonia remained low in all groups. [Figure 1a-d].
Conclusions: Most patients remained free of MCs with OPC; however, a trend toward higher MC risk was observed in patients on higher levodopa doses who initiated OPC later. Early OPC introduction may support motor stability, even at higher levodopa doses.
Supported by: BIAL.
References:
1. Olanow WC, et al. Mov Disord. 2013;28(8):1064-71.
2. Ferreira JJ, et al. Eur J Neurol. 2025;32(1):e16420.

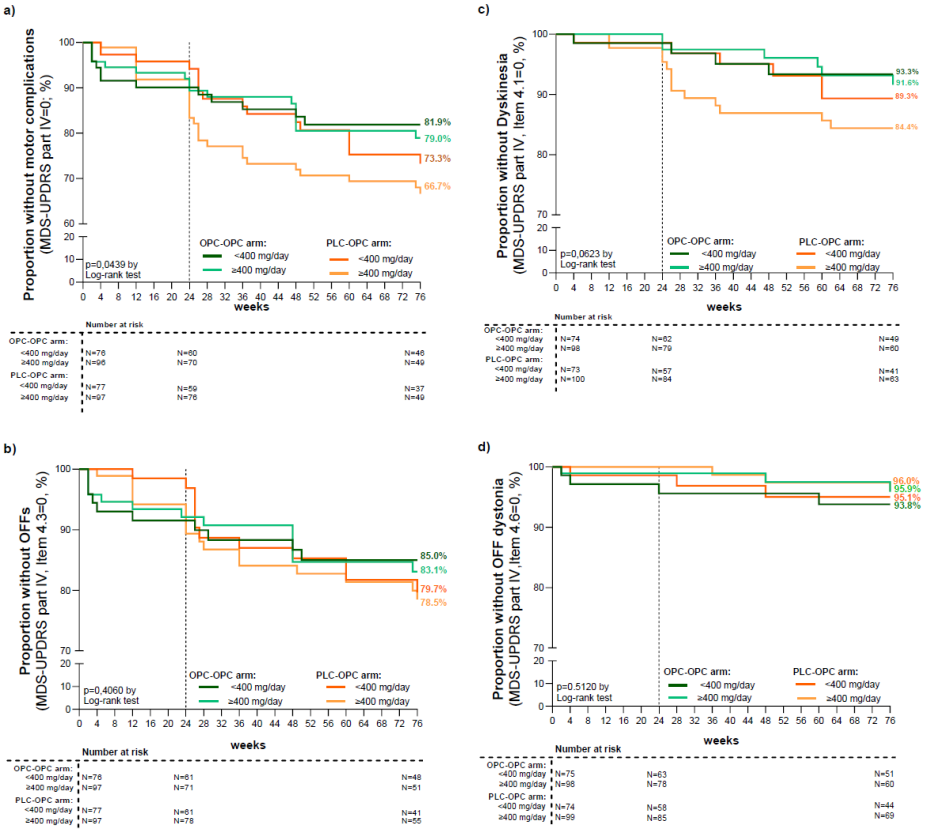


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve for proportion of patients remaining free of a) motor complications; b) OFF episodes; c) dyskinesia and d) OFF dystonia. Kaplan–Meier survival analyses with log-rank test by trend according to OPC exposure time and increasing levodopa dose (OPC-OPC<400 mg; OPC-OPC≥400 mg; PLC-OPC < 400 mg; PLC-OPC≥ 400 mg)

DGN-IN-135

Sublingual Apomorphine Tolerability in Clinical Practice: 18-months Post launch experience in Europe

Jan Kassubek[1], Rocío García-Ramos[2], Miguel F. Gago[3], Carmen Denecke-Muhr[4], Diogo Lopes[4], Carlos Meneses[4], Michael Kemmer[5], Bärbel Schillinger[5], Jörg Holenz[4]

[1]University Hospital Ulm, Department of Neurology, Ulm, Germany, [2]Hospital Clínico San Carlos, Department of Neurology, Madrid, Spain, [3]Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Department of Neurology, ULS Alto Ave, Guimarães, Portugal [4]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal, [5]Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland

Introduction: Sublingual apomorphine (SL-APO) is an on-demand therapy for the management of OFF episodes in Parkinson's disease. This analysis describes the post-marketing safety profile of SL-APO in Europe during the first 18 months after launch.

Methods: The drug global safety database was searched for European valid post-marketing reports (spontaneous reports, health authorities, literature reports, non-interventional studies, excluding marketing studies) from launch (April 2025) to the end of October 2025. Expectedness was assessed based on the current European Summary of Product Characteristics (SmPC) for SL-APO.

Results: A total of 346 events were collected from 159 valid cases: 94 male (59%), mean age 65 years, from Germany (90, 57%), Portugal (44, 28%) and Spain (25, 16%). The 3 most commonly reported events were "nausea" (48, 14%), "dizziness" (22, 6%), and "vomiting" (15, 4%); these events are consistent with the known safety profile of SL-APO. 47 oropharyngeal events accounted for 14% of all events reported, with the most common being "aphthous ulcer" (7) and "oral pain" (4) (Table 1).

Event type	# Events	% of total
Non-serious	326	94.2%
Serious	20	5.8%
Most common events (≥ 3% of total)		
Nausea	48	13.9%
Dizziness	22	6.4%
Vomiting	15	4.3%
Drug ineffective	14	4.0%
Somnolence	13	3.8%
Hypotension	12	3.5%
Oropharyngeal events	47	13.6%
Most common (≥ 1% of total)		
Aphthous ulcer	7	1.9%
Oral pain	4	1.1%
Swollen tongue	4	1.1%

Table 1. Summary of 346 reported events from 159 cases with sublingual apomorphine (SL-APO) in European post-marketing surveillance.

Overall, 326 (94%) events were considered non-serious. Of the 20 serious events reported, "syncope" (4) was the only serious event reported more than once. SL-APO was withdrawn, temporarily or permanently, in 72 (45%) cases, including 18 cases (11%) due to oropharyngeal events.

Conclusion: Reported events were predominantly non-serious and consistent with SL-APO known safety profile, supporting its favorable tolerability in real-world practice. The apparent discontinuation rate should be interpreted cautiously, given the reporting bias inherent to spontaneous post-marketing data and increased vigilance during the early post-launch period. These observations underscore the importance of ongoing pharmacovigilance, proactive management of tolerability issues, and patient education to optimize adherence.
Disclosure: Supported by Bial-Portela & Cª, S.A.

DGN-IN-152

Clinical Effectiveness and Safety of Unilateral and Staged-bilateral MR-Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor: Systematic Literature Reviews and Real-World Post-Market Safety Outcomes.

Natalie Kaempf[1], Angeles Sanchez Fraga[1], Lidia Becla[1], Gilat Schiff[2], Amit Sokolov[2], Katie Gant[3], Pablo Francoli[1], Cyril Ferrer[1]
[1]Insightec Europe GmbH, Frankfurt/Main, Germany, [2]Insightec LTD, Tirat Carmel, Israel, [3]Insightec Inc, Miami, United States

Background: MR-Guided Focused Ultrasound (MRgFUS) enables incisionless, image-guided thermal neuromodulation for testing and definitive thalamotomy. Unilateral MRgFUS is part of the standard of care for medically refractory Essential Tremor, and recently staged-bilateral procedures became available, enabling treatment of both sides. To date, more than 30,000 procedures have been performed worldwide, including over 8,000 in Europe.
To assess this evolution, systematic literature reviews of both indications were conducted together with a real-world post market analysis of safety outcomes on accumulated clinical experience.
Objectives: To evaluate the evolution of MRgFUS treatment for Essential Tremor by assessing the evidence base and real-world safety outcomes for both unilateral and staged bilateral procedures.
Methods: In accordance with PRISMA guidelines, SLR searches identified relevant primary studies on clinical effectiveness and safety of unilateral and staged-bilateral MRgFUS. An expanded Population, Intervention, Comparator, Outcomes (PICO) framework was used to establish inclusion and exclusion criteria for studies. Searches were performed in Medline, Medline In-Process, Embase and Cochrane Library. Long-term safety was evaluated using manufacturer safety reports of more than 30,000 MRgFUS case (including ~10 % Parkinson's disease cases).
Results: 104 unilateral MRgFUS studies were included, 15-studies had n≥30; >747 patients. Across studies, statistically significant efficacy and quality-of-life improvements were observed. The first pivotal randomized controlled trial (RCT) reported e.g., CRST-A+B: 47%, CRST-C: 62%, QUEST: 46% [Elias 2016], with benefits sustained up to five years [Cosgrove 2022]. Recent reports show a trend towards higher efficacy in real world (CRST-A+B: 82.4%, CRST-C: 100% [Arcadi 2024]), included younger patients (median age 67.4 [Iacono 2025]) and favourable skull density >0.3 [Purrer 2022, 2025]. All reported adverse events (AEs) remain predominantly mild, transient. 10 staged-bilateral studies (179 patients) showed significant functional and quality-of-life improvements (e.g., CRST-C: 85%, QUEST: 76% [Campins-Romeu 2025]) with mild AEs and recently comparable efficacy to DBS with a different safety profile were demonstrated [Sarica 2025]. The published safety outcomes are in line with the post-marketing surveillance of 30,828 procedures, which reported 252 AEs (<1%), primarily gait disturbances (0.28%) and paresthesia (0.19%).
Conclusions: Numerous real-world studies worldwide confirm the safety and efficacy of unilateral MRgFUS. Real-world staged-bilateral evidence demonstrated quality-of-life improvements. Long-term safety data demonstrate a consistent, well-characterized safety profile for unilateral and staged-bilateral MRgFUS, supporting its recognized role as a safe treatment. Ongoing larger trial will further confirm value for 2nd side (e.g. in the ongoing RCT EMBRACE Tremor BI-FUS). Continued evaluation of lessons learned, and real-world improvements are warranted.

References:
Elias, W. J., et al. N Engl J Med. 2016:375(8):730
Cosgrove, G. R., et al. J Neurosurg 2022:138(4):1028
Arcadi, A., et al. Mov Disord 2024:39(6):1015
Iacono, S., et al. Neurol Int 2025:17(8):131
Purrer, V., et al. Parkinsonism Relat Disord 2022:100:6
Purrer, V., et al. Front Neurol 2025:16:1594382
Campins-Romeu, M., et al. Brain Commun 2025:7(3):fcaf168
Sarica, C., et al. Mov Disord 2025:40(7):1265

DGN-IN-155

Comparative efficacy of opicapone and entacapone in the management of motor fluctuations in Parkinson's disease

Stuart Isaacson[1], Bruno Fidalgo Dias[2], Helena Brigas[2], Ghazal Banisadr[3], Stanley Fisher[3], Michael Kemmer[4], Jörg Holenz[2]
[1]Parkinson´s Disease and MovementDisorders Center of Boca Raton, Boca Raton, United States, [2]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal, [3]Amneal Pharmaceuticals, Medical Affairs, Bridgewater, United States, [4]Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland

Objective: To compare the clinical efficacy of two catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors, opicapone (OPC) and entacapone (ENT).
Background: OPC and ENT are used as adjunctive therapy to levodopa (LD) to improve the bioavailability of LD and reduce peak-trough fluctuations.
Methods: BIPARK I was a multicenter, double-blind (DB), 14 to 15-week, placebo-controlled, active-controlled (ENT) phase 3 study, followed by a 1-year open-label extension (OLE) study to evaluate the treatment effect of OPC in patients with Parkinson's disease (PD) and motor fluctuations. A review of efficacy data of BIPARK I and sub-analysis of the OLE study was conducted.
Results: BIPARK I established the noninferiority of OPC 50mg vs ENT 200mg. Moreover, it demonstrated OPC's effectiveness in reducing "Off" time, with greater magnitude of reduction in time in "Off" state vs ENT (LS mean change of –116.8min vs –96.3min, respectively), offering potential advantages over the multiple daily doses required with ENT.
In this study, a higher proportion of patients on OPC vs ENT showed minimally, much or very much improved Clinician (73% vs 50.9% respectively, p=0.0070) and Patient (72.1% vs 52.5% respectively, p=0.0091) Global Impression of Change scores.
A post-hoc analysis of patient diary data showed that at the end of the DB study, for OPC 50mg, the proportion of patients who woke up in "On" status increased by 12.2% from baseline, in comparison with 7.5% for ENT. For OPC50 mg-treated patients, time-to-"On" decreased by 17.7% vs 1.9% for ENT. The reduction of morning OFF-time (%/h) was two-fold greater for OPC 50mg vs ENT (20% vs 10%), and no early morning "Off" (EMO) was observed for OPC 50mg (EMO was still observed for ENT).
The sub-analysis of the OLE study showed that after one year, patients who switched from ENT to OPC and ended the OLE study on OPC 50mg, had significant reductions in "Off" time (LS mean change: -68.2min; p=0.0025) and significant improvements in "On" time (LS mean change: +53.3min; p=0.0195).
Conclusion: Compared to ENT, OPC provides numerically higher reduction of "Off" time, increased "On" time, and a higher proportion of patients reporting meaningful clinical improvement. The benefit was maintained in the OLE study, further supporting its long-term efficacy. These findings suggest that OPC's once-daily dosing offers an effective and convenient option for optimizing LD therapy in patients with PD.

DGN-IN-172

Prasinezumab in early-stage Parkinson's disease: Additional data from the PADOVA study

Klaus Seppi[1], Benjamin Ribba[2], Gennaro Pagano[2,3], Judith Anzures-Cabrera[4], Tanya Simuni[5], Kenneth Marek[6], Nicola Pavese[7], Fabrizio Stocchi[8], Ron Postuma[9], Nathalie Pross[10], Annabelle Monnet[11], Geoffrey A. Kerchner[2], Patrik Brundin[2], Azad Bonni[2], Philippe B. Pierrillas[12], Cheikh Diack[2], Benedict Ricci[2], Matthew May[2], Tania Nikolcheva[10]
im Namen von PADOVA Investigators and Prasinezumab Study Group
[1]Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria, [2]Roche Pharma Research and Early Development (pRED), Neuroscience and Rare Diseases Discovery and Translational Area, Roche Innovation Center, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [3]University of Exeter Medical School, London, United Kingdom, [4]Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom, [5]Department of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, United States, [6]Institute for Neurodegenerative Disorders, New Haven, United States, [7]Clinical Ageing Research Unit, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom, [8]Department of Neurology, University San Raffaele Roma and the Institute for Research and Medical Care, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy, [9]Department of Neurology, McGill University and Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada, [10]Product Development Neurology, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [11]Product Development Data Science, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [12]Roche Pharma Research and Early Development (pRED), Neuroscience and Rare Diseases Discovery and Translational Area, Roche Innovation Center, F. Hoffmann-La Roche Ltd (affiliation at time of analysis), Basel, Switzerland

Background: Prasinezumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody that selectively binds aggregated α-synuclein.[1,2]
Objectives: To evaluate the effect of prasinezumab on delaying disease progression in participants with early-stage Parkinson's disease (PD) on stable symptomatic medication.
Methods: PADOVA (NCT04777331) evaluated the efficacy and safety/tolerability of prasinezumab in participants with early-stage PD on stable monoamine oxidase type B inhibitor (MAO-Bi) or L-DOPA monotherapy.
Primary endpoint was time to confirmed motor progression (≥5-points increase from baseline on the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale [MDS-UPDRS] Part III in OFF-medication state). Exploratory subgroup analyses based on baseline demographic and clinical characteristics were performed.
Secondary and exploratory efficacy assessments included continuous and time-to-event measures of disease progression, and participant- and clinician-rated global measures of change. The long-term effects of prasinezumab were evaluated through 2.5 years of follow-up, including six months of open-label extension (OLE).
Results: Of 586 participants, 74.2% received L-DOPA and 25.8% MAO-Bi. The primary endpoint did not reach statistical significance (p=0.0657). However, a trend for clinical efficacy was observed (Hazard ratio [HR]; 95% confidence interval [CI]=0.84 [0.69–1.01]), more pronounced in the L-DOPA subgroup (HR=0.79 [0.63–0.99]). Pre-specified covariate-adjusted analyses showed nominally significant effects in the overall population (HR=0.81 [0.67–0.98]) and in the L-DOPA subgroup (HR=0.76 [0.61–0.95]).
Consistent trends favouring prasinezumab were observed across subgroups and secondary time-to-event endpoints. Six-month OLE data showed persistent reduction of motor progression. Prasinezumab was well tolerated with no new safety signals observed.
Additional long-term data from PASADENA OLE with PPMI-based model predictions will be presented. These modelling data suggest an average of ~2 years saved over 5 years of prasinezumab treatment in PASADENA. Showing the potential delay of motor symptoms with an estimated 2 years of 'time saved' providing an intuitive measure of long-term benefit for individuals living with PD.
Conclusions: Although the primary endpoint was not met, the totality of evidence from PADOVA suggests prasinezumab may slow early-stage PD progression alongside standard therapy. Benefits observed during double-blind treatment persisted through six months of open-label follow-up. These clinical and biological signals support continued investigation in the Phase III PARAISO trial.

References:
Angot E, *et al. Lancet Neurol*. 2010; 9(11):1128–38
Vekrellis K & Stefanis L. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(4):421–32

DGN-IN-180

Efficacy and Safety of Foslevodopa/Foscarbidopa in Advanced Parkinson's Disease: Consistent Outcomes Across Levodopa Equivalent Dose Groups in a Phase 3 Open-Label Study

Jason Aldred[1], Angelo Antonini[2], Jaclyn Homola[3], Resmi Gupta[3], Olga Kozanian[3], Sarah Hnath[3], Koray Onuk[3], Shannon Shaffer[4], Victor Fung[5,6]
[1]Selkirk Neurology & Inland Northwest Research, Spokane, Washington, United States, [2]Parkinson and Movement Disorders Unit, Center for Neurodegenerative Diseases CESNE, Department of Neuroscience, University of Padova, Padova, Italy, [3]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States, [4]Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, United States, [5]Faculty of Medicine and Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia, [6]Movement Disorders Unit, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia

Background: Individualized levodopa equivalent (LE) dosing is necessary for optimal symptom control in patients with advanced Parkinson's disease (aPD), and dosing typically increases over the course of disease progression. Foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp), a soluble carbidopa/levodopa prodrug administered as a 24-hour continuous subcutaneous infusion, enables consistent drug delivery across a broad dose range
Objectives: We assessed the efficacy and safety of LDp/CDp in patients with aPD receiving <2500mg or ≥2500mg LE total daily distribution in a 52-week, phase 3, open-label, single-arm, multicenter study (NCT03781167).
Methods: Efficacy was evaluated as change from baseline in average daily "Off" time and "On" time without troublesome dyskinesia, per PD diary, and change from baseline in total score on the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2). Safety was assessed by monitoring for adverse events (AEs).
Results: At week 52, patients in both dose groups (≥2500mg [N=42] and <2500mg [N=202]) experienced similar improvements from baseline. Mean (SD) daily "On" time without troublesome dyskinesia increased significantly in the ≥2500mg (mean (SD) change, 2.93 [2.43] hours; $P \leq .001$) and <2500mg groups (mean [SD] change, 3.92 [3.40] hours; $P \leq .001$; *Figure*).
Mean (SD) daily "Off" time decreased significantly in both groups (≥2500mg: mean [SD] change, −3.05 [2.57] hours; $P \leq .001$; <2500mg: −3.59 [3.22] hours; $P \leq .001$; *Figure*).
PDSS-2 total score significantly improved in both groups (≥2500mg: mean [SD] change, −7.32 [8.70]; $P = .002$; <2500mg: −7.51 [11.09]; $P \leq .001$). Safety was similar, with no clinically significant differences in AEs between dose groups.
Conclusion: Patients requiring ≥2500mg LE had efficacy outcomes comparable to those of patients receiving <2500mg LE, including improvements in "On" time without troublesome dyskinesia, "Off" time, and PDSS-2 total score. Safety was comparable across LE dose ranges, with no new safety signals observed, supporting that dose does not alter the overall efficacy or safety profile in aPD.

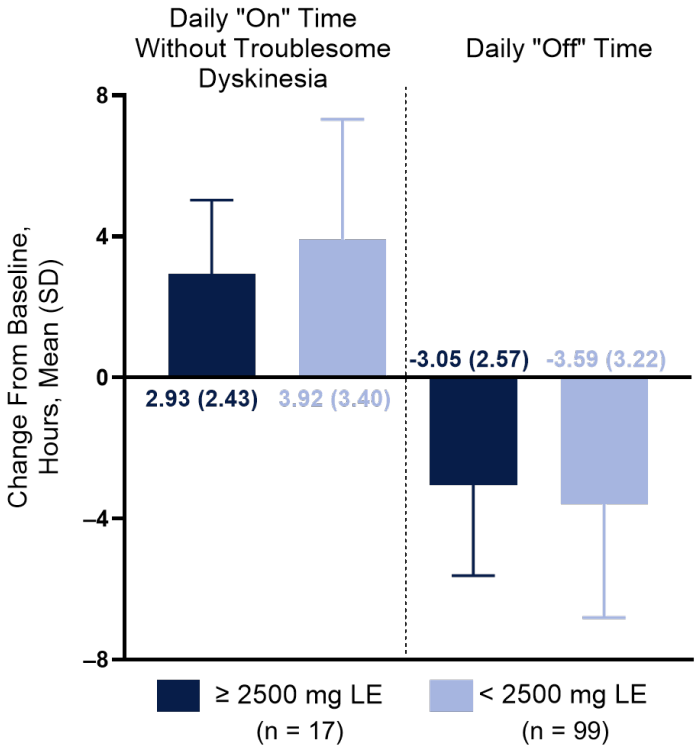


Figure. Change From Baseline to Week 52 in Daily "On" Time Without Troublesome Dyskinesia and Daily "Off" Time (≥ 2500 mg LE vs < 2500 mg LE)
LE, levodopa equivalents.

Acknowledgments: AbbVie funded this study and participated in the study design, research, data collection, analysis, interpretation of data, reviewing, and approval of the abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this abstract. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Natalie L Truby, PhD, and Akua Adu-Boahene, MD, MPH, of JB Ashtin, and funded by AbbVie.

DGN-IN-181

Disrupted Sleep and Daytime Sleepiness are Associated With Poorer Quality of Life inAdvanced Parkinson's Disease: ROSSINI Interim Results

Irene A. Malaty[1], Tove Henriksen[2], Tiago A. Mestre[3], Ramon Rodriguez[4], Petra Schwingenschuh[5], Mihaela-Adriana Simu[6], Lars Bergmann[7], Sarah Caughlin[7], Mallika Gopalkrishnan[7], Pavnit Kukreja[7], Marie O' Meara[7], Juan Carlos Parra[7], Megha Shah[7], Wolfgang Jost[8]

[1]Department of Neurology, Fixel Institute for Neurological Diseases, University of Florida, Gainesville, United States, [2]Movement Disorder Clinic, University Hospital of Bispebjerg, Copenhagen, Copenhagen, Denmark, [3]Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada, [4]Neurology One, University of Central Florida, Orlando, Orlando, United States, [5]Department of Neurology, Medical University of Graz, Graz, Austria, [6]Department of Neurology, Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania [7]AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States, [8]Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland

Objective: To evaluate correlations between real-world (RW) improvements in Parkinson's disease (PD)-related sleep disturbances with foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp) treatment, daytime sleepiness, and quality of life (QoL).

Background: Disrupted sleep is a frequent nonmotor symptom experienced by patients with advanced PD (aPD), leading to a diminished QoL. The elucidation of associations between RW improvements in sleep disturbances following LDp/CDp treatment and QoL is needed.

Methods: ROSSINI (NCT06107426) is an ongoing 3-year, multicountry, prospective, observational study of adults with aPD who are LDp/CDp-naïve. Of the 105 LDp/CDp-naïve patients enrolled ≥6 months, 98 patients in this interim analysis received LDp/CDp infusion and had both baseline and ≥1 post baseline efficacy assessment.

Change from baseline to month 6 (M6) in PD-related sleep disturbances, (Parkinson's Disease Sleep Scale-2 [PDSS-2]), daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale [ESS]), and QoL (39-item Parkinson's Disease Questionnaire [PDQ-39] scores) were evaluated. Spearman correlations assessed associations between sleep scores and QoL at baseline and for change from baseline to M6.

	Baseline		6-Month Change	
Parameter	PDSS-2 vs PDQ-39	ESS vs PDQ-39	PDSS-2 vs PDQ-39	ESS vs PDQ-39
Correlation, r	0.381**	0.538***	0.084	0.309*
P value	.0089	≤ .001	.58	.0412
n	46	44	46	44

*$P < .05$, **$P < .01$, ***$P \leq .001$.

[a]Foslevodopa/foscarbidopa-naïve patients are designated as cohort A in this study.

[b]Higher scores indicate worse PD-related sleep disturbance for PDSS-2, greater daytime sleepiness for ESS, and worse quality of life (greater impairment) for PDQ-39. For all scores, negative change indicates improvement and positive change indicates worsening; thus, a positive correlation coefficient indicates that sleep and quality of life changes are in the same direction. Patients analyzed have both baseline and M6 scores.

Abbreviations: ESS, Epworth Sleepiness Scale; LDp/CDp, foslevodopa/foscarbidopa; M6, month 6; PDSS-2, Parkinson's Disease Sleep Scale-2; PDQ-39, 39-item Parkinson's Disease Questionnaire.

Table 1. Spearman correlations between sleep scores (PDSS-2 and ESS) and quality of life (PDQ-39) among LDp/CDp-naïve patients. [a,b]

Results: Statistically significant (*$P < .05$) and clinically meaningful improvements (score reductions)were observed for PDSS-2 (least squares mean difference [SE]: -5.2* [1.4]) and PDQ-39 (-5.6*[1.8]) scores following 6 months of LDp/CDp treatment from baseline in LDp/CDp-naïve patients, whereas ESS scores remained unchanged (-0.9 [0.6], $P = .148$). Baseline PDSS-2 scores showed a weak positive correlation with baseline PDQ-39 scores *(Table 1)*.

Similarly, baseline ESS and PDQ-39 scores were moderately and positively correlated *(Table 1)*.

No significant correlation was observed between 6-month improvements in PDSS-2 and PDQ-39 scores; 6-month improvements in ESS scores showed a weak positive correlation with 6-month improvements in PDQ-39 scores *(Table 1)*.
Conclusion: PD-related sleep disturbances and daytime sleepiness may be associated with poorer QoL prior to treatment. Improvements in daytime sleepiness following 6 months of LDp/CDp treatment during routine care may contribute to improved QoL in patients with aPD.
Acknowledgments: AbbVie funded this study and participated in the study design; study research; collection, analysis, and interpretation of data; and writing, reviewing, and approving this abstract for submission. All authors had access to the data; participated in the development, review, and approval of the abstract, and agreed to submit this abstract to the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) 2026 Annual Meeting for consideration as anoral presentation or poster. No honoraria or payments were made for authorship. PaulWisniewski, PhD, of AbbVie, provided medical writing assistance in the development of this publication. Editing assistance was provided by Catherine Barone, PhD, of AbbVie.

DGN-IN-187

Baseline characteristics and OFF profile of patients initiating sublingual apomorphine film: Insights from the German SL-START study

Jan Kassubek[1], Helena Brigas[2], Isabel Pijuan[2], Carmen Denecke-Muhr[2], Filipa Fontes[2], Diogo Magalhães[2], Jörg Holenz[2]
[1]University Hospital Ulm, Department of Neurology, Ulm, Germany, [2]BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal

Aim: To characterize baseline demographics, OFF burden, OFF episode patterns, and intended use of sublingual apomorphine (SL-APO) in patients with Parkinson's disease (PD) enrolled in the ongoing German SL-START study (real-world investigation of SL-APO use).
Methodology: SL-START is an ongoing, prospective, observational, 6-month study at 10 German sites. Adult PD patients with OFF episodes inadequately controlled by oral therapy and prescribed SL-APO are being enrolled. Baseline characteristics and treatments of patients enrolled up to the data cut-off were analysed descriptively.
Results: As of 12 June 2026, 37 patients had been enrolled. Mean age was 69.1 years (SD 9.8). Mean disease duration was 8.5 years (SD 7.8) and median Hoehn & Yahr stage was 2 (IQR: 2-3); 59.5% had dyskinesia. Patients experienced a median of 2 (IQR: 1-3) daily OFF episodes despite ongoing treatment. The most frequently reported OFF types being morning OFF (59.5%), unpredictable OFF (45.9%), wearing OFF (37.8%), and delayed ON (27.0%).
Investigators considered a median of 2 OFF episodes per patient suitable for SL-APO treatment, reflecting the range of clinically relevant OFF phenomena present at baseline.
OFF periods were associated with substantial motor burden, including inability to move (78.4%), muscle stiffness (73.0%), and tremor (24.3%), as well as non-motor OFF symptoms such as pain (43.2%) and anxiety/panic (24.3%). All patients received levodopa/DDCi therapy.
Concomitant treatment with dopamine agonists (51.4%), COMT inhibitors (35.1%), and MAO-B inhibitors (35.1%) was common. Prior use of other on-demand strategies was reported in 62.2% of patients, including dispersible levodopa (45.9%) and inhaled levodopa (13.5%).
Conclusions: These early real-world data characterize patients initiating SL-APO in Germany as having heterogenous and clinically meaningful OFF episodes, including predictable and unpredictable patterns, with substantial motor and non-motor symptom burden despite ongoing anti-PD treatment. Investigators selected SL-APO to address a range of OFF presentations, highlighting its role as a complementary, individualized approach to OFF management. Ongoing follow-up will further characterize SL-APO titration, effectiveness, safety, and persistence in routine clinical practice.
Funding: BIAL.

DGN-IN-197

Real-World Experience with Foslevodopa/Foscarbidopa in Advanced Parkinson's Disease: Systematic Data Collection Within the structured German Patient Support Program of the ORCHESTRA Study

Tobias Warnecke[1], Marie O' Meara[2], Nadine Brehm[3], Olga Batlaeva[3], Martin Suedmeyer[4]
[1]Department of Neurology and Neurorehabilitation, Klinikum Osnabrueck - Academic Teaching Hospital of the University of Muenster, Osnabrueck, Germany, [2]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States, [3]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany, [4]Department of Neurology, Ernst-Von-Bergmann Klinikum, Potsdam, Germany

Background: Advanced Parkinson's disease is often complicated by motor fluctuations, dyskinesia, and other levodopa-related problems that can be difficult to manage with oral therapy alone. Continuous subcutaneous infusion of Foslevodopa/Foscarbidopa (LDp/CDp) provides an alternative for patients who need more stable dopaminergic delivery.
While clinical trials have shown efficacy and safety, there is still limited evidence on how the treatment is used in everyday practice. The ORCHESTRA study was designed to address this gap through structured data collection within a patient support program (PSP) in Germany.
Objective: To describe the real-world use of LDp/CDp in German patients with advanced Parkinson's disease, with a focus on patient characteristics, treatment implementation, infusion patterns, symptom trajectories, and safety outcomes.
Methods: This retrospective observational analysis included adults with advanced Parkinson's disease who initiated LDp/CDp within the structured PSP in Germany. The PSP captured demographic and baseline disease characteristics, treatment contacts, infusion rate adjustments, symptom-related observations including dyskinesia and OFF time, and reported safety events and discontinuations. Analyses were descriptive. Missing data and other limitations of routine clinical documentation were considered during interpretation.
Results: The German ORCHESTRA cohort provides descriptive real-world information on baseline patient characteristics, initiation and adjustment of LDp/CDp therapy, and symptom observations over time. Safety events and treatment discontinuations were also recorded. As is common in retrospective PSP-based datasets, data completeness varied across variables and time points.
Conclusion: This first publication based exclusively on German ORCHESTRA study data offers important real-world insights into the use of LDp/CDp in advanced Parkinson's disease. The findings may help improve understanding of treatment implementation in routine clinical practice and guide future efforts to optimize patient support, PSP structure, and systematic data collection.
Acknowledgments: AbbVie sponsored the study; contributed to the design; participated in the collection, analysis, and interpretation of data; in writing, reviewing, and approval of the final version. No honoraria or payments were made for authorship.

DGN-IN-205

Optimizing levodopa delivery in Parkinson's disease: pharmacokinetic modelling of IPX203 versus immediate- and controlled-release levodopa formulations

Rebecca Hugel[1], Achim Wach[2], Jaakko Kopra[3], Ivan Marjanovic[3], Mathias Knecht[3]
[1]Zambon GmbH, Medical Affairs, Berlin, Germany, [2]1a-Consulting, Dr Wach & Wach GbR, Weil am Rhein, Germany, [3]Zambon Biotech SA, Medical Affairs, Cadempino, Switzerland

Background: As Parkinson's disease (PD) progresses, the therapeutic window of levodopa narrows, contributing to motor fluctuations and dyskinesias. Stable levodopa plasma concentrations become increasingly important for symptom control. IPX203 is a novel modified-release (MR) levodopa/carbidopa (LD/CD) formulation combining immediate-release LD/CD granules with extended-release levodopa beads containing a mucoadhesive polymer designed to prolong levodopa absorption.
Objectives: To characterize the pharmacokinetic (PK) profile of IPX203 compared with immediate-release (IR) and controlled-release (CR) LD/CD formulations and to assess its ability to maintain therapeutic levodopa concentrations while reducing peak-related exposure.
Methods: Population PK models were developed using nonlinear mixed-effects modelling and informed by Phase 1 bioavailability data from healthy volunteers. Simulations were performed to compare levodopa plasma exposure following IPX203, IR and CR LD/CD under clinically relevant dosing scenarios and total daily dose regimens.
Results: PK simulations demonstrated distinct exposure profiles between formulations. Compared with IR and CR LD/CD, IPX203 provided sustained levodopa exposure, characterized by a rapid initial rise, peak concentrations after approximately 2–4 hours, and maintenance of plasma concentrations above the proposed efficacy threshold of 750 ng/mL for up to 5 hours. In contrast, levodopa concentrations following IR administration declined rapidly, whereas CR formulations generally remained below the proposed threshold. Across simulated dosing regimens, IPX203 administered every 6 hours provided the most stable levodopa exposure with reduced peak–trough fluctuations. IR regimens generated the highest peak concentrations and greatest variability, while combining IR and CR formulations offered no apparent advantage over CR alone.
Conclusions: Compared with conventional IR and CR LD/CD formulations, IPX203 provided a more sustained and stable levodopa exposure profile in PK simulations. The dual-release design maintained plasma concentrations above the proposed efficacy threshold while reducing peak–trough variability, supporting the potential of IPX203 to optimize oral levodopa delivery in patients with PD.

DGN-IN-207

Complete Elimination of "Off" Time in People With Advanced Parkinson's Disease Treated With Foslevodopa/Foscarbidopa: Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Trials

Robert A Hauser[1], Jason Aldred[2], Eric Freire-Alvarez[3], Per Odin[4], Resmi Gupta[5], Juan Carlos Parra[5], Megha Shah[5], Lars Bergmann[5], Angelo Antonini[6,7]

[1]Department of Neurology, University of South Florida, Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Excellence, Tampa, Florida, United States, [2]Selkirk Neurology & Inland Northwest Research, Spokane, Washington, United States, [3]Neurology Department, University General Hospital of Elche, Alicante, Spain, [4]Division of Neurology, Department of Clinical Sciences, Lund University, Skane University Hospital, Lund, Sweden, [5]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States, [6]Neurodegenerative Disease Unit, Centre for Rare Neurological Diseases (ERN-RND), Department of Neuroscience, University of Padova, Padova, Italy, [7]IRCCS San Camillo, Vinece, Italy

Objective: To assess achievement of 100% elimination of "Off" time and associated changes in motor symptoms, activities of daily living (ADL), and quality of life (QoL) in people with advanced Parkinson's disease (aPD) receiving foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp).

Background: Motor control with oral levodopa becomes challenging as PD progresses. Continuous dopaminergic delivery has been shown to better control motor fluctuations than intermittent oral dosing. LDp/CDp, a formulation of levodopa/carbidopa (LD/CD) prodrugs delivered via 24-hour/day continuous subcutaneous infusion, is approved to treat motor fluctuations in aPD.

Methods: We evaluated adults with aPD and ≥ 2.5 hours "Off" time/day receiving LDp/CDp or oral immediate-release LD/CD in a 12-week, phase 3, randomized controlled trial (RCT; NCT04380142) and LDp/CDp in a 52-week, phase 3, open-label trial (OLT; NCT03781167). "Off" time was self-reported using the PD diary, averaged over the 3 days before each visit, and normalized to a 16-hour day. "Off" time was considered 100% eliminated if patients reported no half-hour periods of "Off" time across all 3 diary days (ie, 0 hours of "Off" time). Data were based on the full analysis set.

Results: In the RCT (week 12), 100% "Off" elimination occurred in 7.5% (5/67) receiving oral LD/CD and 18.9% (14/74) receiving LDp/CDp; in the OLT (week 13), 11.5% (28/244) had 100% "Off" elimination. All 3 groups with 100% "Off" elimination had reductions in dyskinesia time; the least squares mean (SE) change from baseline in dyskinesia time was −1.9 (1.5) hours for oral LD/CD and −1.9 (0.9) hours for LDp/CDp in the RCT (week 12) and −1.3 (1.0) hours in the OLT (week 13) [figure 1]. In the OLT, people with 100% "Off" elimination had significant, clinically meaningful improvements in ADL and QoL, with benefits numerically greater than those without 100% "Off" time elimination [figure 2].

Conclusions: In people receiving LDp/CDp, complete elimination of "Off" time (as observed over 3 consecutive diary days) occurred without dyskinesia worsening. These results, along with ADL and QoL improvements, support the benefits of continuous dopaminergic stimulation in managing uncontrolled motor fluctuations.

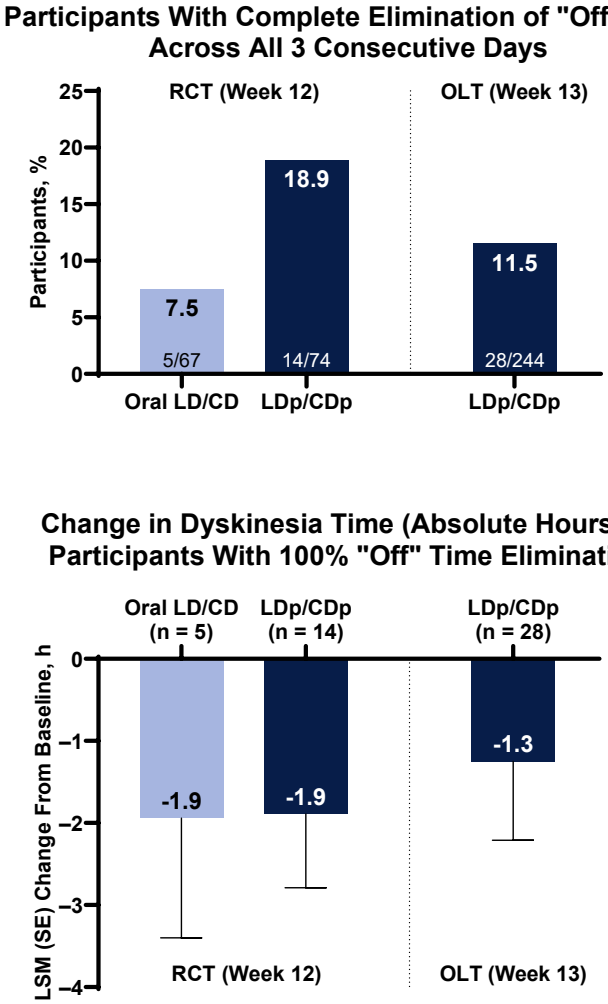


Figure 1. Change in Dyskinesia Time Among People With 100% "Off" Time Elimination.
h, hours; LSM, least squares mean; LD/CD, levodopa/carbidopa; LDp/CDp, foslevodopa/foscarbidopa; OLT, open-label trial; RCT, randomized controlled trial. Completer analysis: In the RCT (12-week study), 8.1% (5/62) receiving oral LD/CD and 29.8% (14/47) receiving LDp/CDp had complete elimination of "Off" time at week 12. Data for the OLT (week 13) will be presented with the poster.

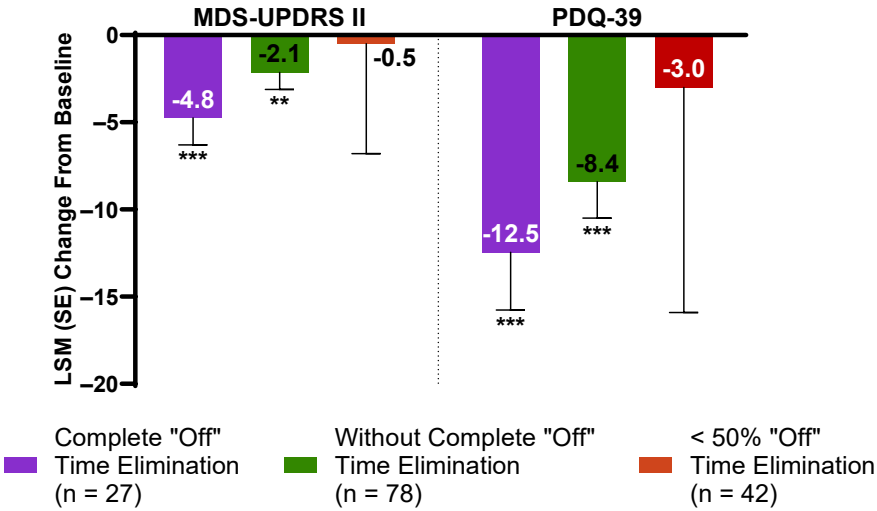


Figure 2. Efficacy Outcomes at Week 13 by Level of "Off" Time Elimination Among People Receiving LDp/CDp in the OLT
*LSM, least squares mean; LDp/CDp, foslevodopa/foscarbidopa; OLT, open-label trial; RCT, randomized controlled trial. Data for the RCT were not analyzed due to low sample size. For the < 50% subgroup, data represent mean (SD). **P < .01; ***P ≤ .001 vs baseline.*

Funding: AbbVie funded this study and participated in the study design, research, data collection, analysis, interpretation of data, reviewing, and approval of the abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this abstract. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Jay Parekh, PharmD, ISMPP CMPP™, of JB Ashtin, and funded by AbbVie.

DGN-IN-208

Cumulative Symptoms Improvement With Foslevodopa/Foscarbidopa vs Oral Medication in Advanced Parkison's Disease

Angelo Antonini[1], Alexander Videnovic[2], Robert A Hauser[3], Eric Freire-Alvarez[4], Bruno Bergmans[5], Lars Bergmann[6], Abdallah Saad[6], Moming Li[6], Koray Onuk[6], Juan Carlos Parra[6], Jason Aldred[7]

[1]Department of Neuroscience, University of Padova, Padova, Italy, [2]Neurological Clinical Research Institute, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States, [3]University of South Florida, Tampa, Florida, United States, [4]Neurology Department, University General Hospital of Elche, Alicante, Spain, [5]Department of Neurology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, [6]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States, [7]Selkirk Neurology and Inland Northwest Research, Spokane, Washington, United States

Introduction: This post hoc analysis evaluated cumulative symptom improvements with foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp) vs oral medication in advanced Parkinson's disease (aPD).

Methods: Analyses included data from a 12-week, phase 3, double-blind, randomized controlled trial (RCT, NCT04380142) of LDp/CDp vs oral levodopa/carbidopa (LD/CD), and a 52-week open-label trial (OLT, NCT03781167) plus 96-week open-label extension (OLE, NCT04379050) of LDp/CDp vs oral standard of care (SoC) from a 24-month observational study (PROSPECT). Outcomes imputed between visits included change from baseline to week 12 in extrapolated cumulative hours in OFF, ON time with dyskinesia, "good" and "best" ON times from PD diaries (data normalized to 16-h awake time), and number of motor fluctuations. Additional outcomes were assessed using area under the curve. Extrapolated cumulative outcomes were defined as the sum between visits and were reported as least squares mean differences between treatment groups using repeated-measure analyses.

Results: In the RCT**,** over 85 days, participants receiving LDp/CDp experienced 5.9 fewer accumulative OFF days (*P*=.0219) and 7.4 more normalized "best ON" days (*P*=.0438) vs oral LD/CD. LDp/CDp also led to 163 fewer cumulative number of motor fluctuations (*P*<=.001) vs oral LD/CD (*Figure 1*).

When comparing MDS-UPDRS Part II scores, there were 3.5 times more cumulative improvements in motor activities of daily living (ADL) with LDp/CDp vs oral LD/CD (*P*=.3109). Similar results were obtained from the OLT/OLE vs SoC analysis.

Conclusions: These findings highlight that a sustained and consistent response to LDp/CDp provides meaningful benefits in people with aPD, resulting in improvements in motor symptoms and ADL compared to optimized oral medication.

Acknowledgements: Gina E. Elsen, PhD, of AbbVie, provided medical writing assistance for the development of this publication.

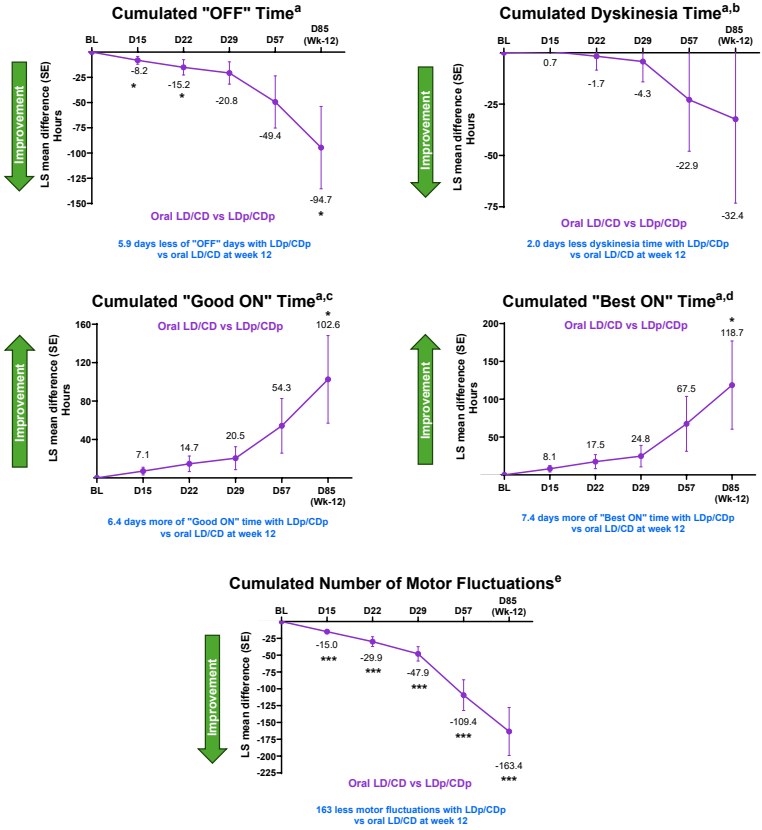


Figure 1: Least squares mean differences between treatment groups of cumulated outcomes in the randomized controlled trial AUC, area under the curve; d, days; LD/CD, levodopa/carbidopa; LDp/CDp, foslevodopa/foscarbidopa; LSMD, least square mean difference; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

[a] "OFF" and "ON" times were normalized to a 16-hour waking day.

[b] Dyskinesia time is the sum of ON with non-troublesome dyskinesia and ON with troublesome dyskinesia

[c] "Good ON" time is the sum of ON without dyskinesia and ON with non-troublesome dyskinesia.

[d] "Best ON" time is ON time without dyskinesia

[e] Motor fluctuation is defined as a transition between "ON" and "OFF" states. "ON" states include ON with non-troublesome dyskinesia, ON with troublesome dyskinesia, and ON without dyskinesia.

*Notes: P-value is obtained from two-sample t-test. Between-group difference comparisons: *p < .05, **p < .01, ***p ≤ .001. Sample sizes varied at each time point. Extrapolated cumulative outcomes from baseline to week 12 are compared between treatment groups using the repeated measure analysis model with treatment, visit, country, baseline, treatment visit and treatment baseline as covariates. Extrapolated cumulative hours and number of motor fluctuations were calculated for each patient and motor state through specific timepoint and defined as the sum between visits up to and including that specific timepoint. Notes in blue: days are calculated based on a typical 16-h awake time.*

DGN-IN-213

Satisfaction After 6 Months of Foslevodopa/Foscarbidopa Treatment for AdvancedParkinson's Disease: Patient-Reported Outcomes From the Real-World ROSSINIObservational Study

Irene A. Malaty[1], Jason Aldred[2], Tove Henriksen[3], Filip Bergquist[4], Pablo Mir[5], Mihaela-Adriana Simu[6], Megha Shah[7], Marie O' Meara[7], Juan Carlos Parra[7], Resmi Gupta[7], Pavnit Kukreja[7], Lars Bergmann[7], Wolfgang Jost[8]

[1]Department of Neurology, Fixel Institute for Neurological Diseases, University of Florida, Gainesville, United States, [2]Selkirk Neurology & Inland Northwest Research, PLLC, Spokane, Washington, United States, [3]Movement Disorder Clinic, University Hospital of Bispebjerg, Copenhagen, Copenhagen, Denmark, [4]Department of Clinical Neuroscience, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden, [5]Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain, [6]Department of Neurology, Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Timisoara, Romania, [7]AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States, [8]Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland

Introduction: Foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp) is a prodrug of carbidopa/levodopa approved for treatment of motor fluctuations in adults with advanced Parkinson's disease (aPD) and is delivered via a 24-hour/day continuous subcutaneous infusion (CSCI) [1,2].

We evaluated satisfaction with LDp/CDp treatment in people with aPD in real-world settings.

Methods: The ROSSINI (Real-world Outcomes with continuouS Subcutaneous levodopa INfuslon) prospective, observational, multicountry study (NCT06107426) included adults with levodopa-responsive aPD who started LDp/CDp per local prescribing label (LDp/CDp naive) [1,2].

Questionnaire data were collected in a prespecified interim analysis 6 months after LDp/CDp treatment initiation, evaluating different aspects of treatment satisfaction. Satisfaction with a patient support program with nurses was assessed by people with aPD and healthcare providers (HCP) at month 6.

Data are descriptive with no imputation of missing data.

Results: At month 6, 105 people were enrolled in the ROSSINI study (Canada, Israel, and Europe); of these, 51–52 answered questions about satisfaction with LDp/CDp. Regarding satisfaction with nursing support, 68 people with aPD and 74 HCPs shared responses. The majority of people with aPD (76.9%) reported being "satisfied" or "very satisfied" with treatment, whereas 2 (3.8%) were "dissatisfied" or "very dissatisfied."

Similarly, the majority of people with aPD agreed that they wished they had started LDp/CDp treatment sooner, were likely to continue LDp/CDp treatment, would recommend LDp/CDp treatment to others, and were comfortable with the CSCI device; less than 10% of people with aPD reported a negative impression in any of these areas (Table).

Six months after starting LDp/CDp, satisfaction with nursing support was also rated positively by the majority of people with aPD (Table).

Conclusion: People with aPD reported favorable satisfaction with LDp/CDp treatment received in real-world settings. Patient satisfaction can be an important factor in clinical decision-making and adherence to treatment.

Acknowledgement: AbbVie funded this study and participated in the study design, research, data collection, analysis, interpretation of data, reviewing, and approval of the abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this abstract. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Ray Beck, Jr, PhD, of JB Ashtin, and funded by AbbVie.

References:

1. Vyalev (foscarbidopa/foslevodopa). Prescribing information. AbbVie Inc.; 2024. Accessed Aug 2025. https://www.rxabbvie.com/pdf/vyalev_pi.pdf.

2. Produodopa (foslevodopa/foscarbidopa). Summary of product characteristics. AbbVie Ltd.; 2024. Accessed Aug 2025. https://www.medicines.org.uk/emc/product/15213/smpc.

Question	People With a Positive Response n/N (%)	People With a Neutral Response n/N (%)	People With a Negative Response n/N (%)
Overall, how satisfied are you with LDp/CDp treatment?	40/52 (76.9)[a]	10/52 (19.2)	2/52 (3.8)[b]
Please rate your level of agreement with the following statement: "I wish I had started LDp/CDp treatment sooner."	34/51 (66.7)[c]	14/51 (27.5)	3/51 (5.9)[d]
Overall, how likely would you continue to use LDp/CDp?	45/52 (86.5)[e]	4/52 (7.7)	3/52 (5.8)[f]
How likely would you recommend LDp/CDp to others?	42/51 (82.4)[e]	6/51 (11.8)	3/51 (5.9)[f]
How comfortable are you with using the LDp/CDp device?	33/52 (63.5)[g]	14/52 (26.9)	5/52 (9.6)[h]
People with aPD satisfaction with nursing support	48/68 (70.6)[i]	11/68 (16.2)	9/68 (13.2)[j]
HCP satisfaction with nursing support	59/74 (79.7)[i]	6/74 (8.1)	9/74 (12.2)[j]

Table. Questionnaire Data on Satisfaction With LDp/CDp Treatment and Nursing Support for People With aPD at Month 6. aPD, advanced Parkinson's disease; LDp/CDp, foslevodopa/foscarbidopa; HCP, healthcare provider. a "Very satisfied" and "satisfied" responses. b "Dissatisfied" and "Very dissatisfied" responses. c "Strongly agree" and "agree" responses. d "Disagree" and "strongly disagree" responses. e "Extremely likely" and "likely" responses. f "Unlikely" and "extremely unlikely" responses. g "Very comfortable" and "comfortable" responses. h "Uncomfortable" and "very uncomfortable" responses. i "Strongly agree," "agree," and "somewhat agree" responses. j "Somewhat disagree," "disagree," and "strongly disagree" responses.

DGN-IN-214

Real-world effectiveness of foslevodopa/foscarbidopa in advanced Parkinson's disease in Germany: Motor complications, non-motor symptoms and quality of life. German sub-group of the second interim analysis of ROSSINI.

Wolfgang Jost[1], Carsten Eggers[2], Sebastian Brock[3], Tobias Warnecke[4], Thomas Köglsperger[5], Lars Bergmann[6], Stephanie Pan[6], Nadine Brehm[7], Tanja Jene[7], Martin Suedmeyer[8]

[1]Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Knappschaft Kliniken Bottrop GmbH, Bottrop, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Halle (Saale), Deutschland, [4]Department of Neurology and Neurorehabilitation, Klinikum Osnabrueck-Academic Teaching Hospital of the University of Muenster, Osnabrueck, Germany, [5]Neurologische Klinik und Poliklinik LMU Klinikum, München, Deutschland, [6]AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States, [7]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland, [8]Klinik für Neurologie, Ernst-von-Bergmann Klinikum, Potsdam, Deutschland

Background: Patients with advanced Parkinson's disease (PD) experiencing motor complications such as OFF time and dyskinesia often need customized treatment to manage their symptoms effectively. Foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp,) a highly soluble formulation of levodopa/carbidopa prodrugs, is administrated via continuous subcutaneous infusion (CSCI) over 24 hours. It offers a less invasive alternative compared to most traditional non-oral therapies. Clinical trials have demonstrated the efficacy and safety of LDp/CDp in advanced PD patients.

Objectives: The ROSSINI (Real-world Outcomes with continuouS Subcutaneous levodopa INfusIon) study evaluates the long-term real-world effectiveness and safety/tolerability of LDp/CDp in advanced PD. Additionally, it examines whether the outcomes align with those observed in clinical trials.

Research question: What is the real-world impact of subcutaneous LDp/CDp treatment on motor complications, non-motor symptoms and quality of life in patients with advanced PD?

Methods: ROSSINI is a prospective, observational, multi-country, open label study (NCT06107426) conducted in adults with levodopa-responsive PD. It includes 400 LDp/CDp naïve patients receiving the treatment according to local label with a prospective follow-up over 3 years. The primary endpoint is change from baseline to month 36 in "Off" time (measured by Movement Disorder Society-Unified PD Rating Scale Part IV item 4.3).

Results: We will present the German sub-group of the second interim analysis of ROSSINI involving 12 months of follow-up including approximately 80 German patients. We will present the baseline characteristics of this German subgroup as well as the change from baseline at month 12 in the following endpoints: hours of OFF-time (MDS-UPDRS IV, item 4.3), hours of dyskinesia time (MDS-UPDRS IV item 4.1), Parkinson´s Disease Quality of Life Questionnaire 39 (PDQ-39), PD Sleep Scale-2 (PDSS-2), Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ), and King's PD Pain Scale (KPPS). We will also present the safety/tolerability findings in this subgroup on month 12.

Conclusions: German ROSSINI second interim results demonstrate sustained reductions in PD symptoms following 12 month of LDp/CDp treatment with an acceptable safety profile.

Acknowledgements: AbbVie sponsored the study; contributed to the design; participated in the collection, analysis, and interpretation of data; and was involved in writing, reviewing, and approval of the final version. No honoraria or payments were made for authorship.

DGN-IN-218

EARLY-FOS - Design of a Real-World Effectiveness Study of Foslevodopa/Foscarbidopa in Patients at Early Stages of Advanced Parkinson's Disease

Tanja Jene[1], Björn Falkenburger[2], Nadine Brehm[1]
[1]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland, [2]Department of Neurology, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Background: Advanced Parkinson's disease (aPD) often requires individualized treatment approaches because oral therapies may not adequately control motor fluctuations. Foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp), administered as a continuous 24 hours subcutaneous infusion, has shown meaningful clinical benefit in aPD. However, the available evidence largely reflects patients with more longstanding disease and prolonged motor fluctuations (mean time from the first motor fluctuations 6.6 years, Aldred et al. 2023), leaving limited data on earlier stages of aPD.
Objective(s): The EARLY-FOS study aims to evaluate the real-world effectiveness of LDp/CDp in the early phase of advanced Parkinson's disease.
Research question(s): What is the impact of subcutaneous LDp/CDp treatment on motor complications, non-motor fluctuations, psychosocial functioning, work ability, and quality of life in patients with early aPD?
Method(s): EARLY-FOS is a single-arm, open-label, observational study conducted at approximately 20 sites in Germany. The study will prospectively follow 125 patients aged 18–67 years with motor fluctuations for up to 5 years and Hoehn and Yahr stage ≤3 in the on-medication condition over 12 months. Patients will receive LDp/CDp according to local prescribing information and clinical practice.
The primary endpoint is change in OFF time, assessed using MDS-UPDRS IV. Secondary endpoints include motor and non-motor symptom measures (MDS-UPDRS II and IV, PDQ-8, PDSS-2, NoMoFA), psychosocial functioning (SCOPA-PS), and work-related outcomes (WAI, WPAI-GH, and sick leave days). Data will be collected from medical records and clinical assessments. Descriptive statistics and mixed-effects models will be used for analysis across multiple time points. Enrollment will take place over 2 years, with last patient out in 2028 and final results expected in 2029.
Result(s): As an observational study, EARLY-FOS will generate real-world effectiveness data. It will also assess outcomes not previously examined in this population, including NoMoFA and SCOPA-PS. These measures amongst others are particularly relevant for younger and less impaired patients, for whom work participation, social activities, and broader quality-of-life outcomes remain highly important.
Conclusion(s): EARLY-FOS is expected to provide novel insights into the benefits of LDp/CDp in early aPD. By extending evaluation beyond motor symptom control to include non-motor, psychosocial, and work-related outcomes, the study may help refine treatment strategies and support a more comprehensive approach to improving quality of life and work ability in this early aPD patient population.

DGN-IPN-9

Disease Progressions Impact on Well-being and Self-Rated Health in Friedreich's Ataxia: Results from the PROFA Study

Audrey Iskandar[1], Dorota Sarwinska[1], Maresa Buchholz[1], Stephanie Borel[2], Marcus Grobe-Einsler[3], Feng Xie[4], Ludger Schöls[5], Thomas Klopstock[6], Sylvia Bösch[7], Kathrin Reetz[8], Bernhard Michalowsky[1]

[1]German Center for Neurodegenerative Diseases, Greifswald, Germany, [2]Icm Institute For Brain And Spinal Cord, Paris, France [3]German Center for Neurodegenerative Disease, Bonn, Germany, [4]Mcmaster University Medical Centre, Hamilton, Canada [5]Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, [6]Klinikum der Universität München Campus Großhadern, München, Deutschland, [7]Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich, [8]Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Background: Friedreich's ataxia (FA) is a rare, multisystemic, neurodegenerative disease that profoundly affects both physical and psychological functioning. Despite growing clinical research, evidence on the psychosocial determinants of well-being in FA remains limited.

Objective: To observe the effect of disease progression in FA on patients' well-being level and self-rated health.

Question: How do we attenuate the rate of decline of well-being level and self-rated health throughout disease progression?

Methods: This cross-sectional baseline analysis (N = 91) utilized data from the multinational *PROFA* study. The Warwick–Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS) with its subdomains (emotional, social, and psychological well-being) and the self-rated health, measured by the EQ-VAS, were analyzed descriptively in relation to functional disability stages (FDS of FARS), ranging from no disability to total disability.

We categorized these disability stages into independent ambulation (FDS 0-2), assisted ambulation (FDS 3 and 4), and non-ambulant living patients (FDS 5 and 6). Linear multivariate regression models were used to identify sociodemographic, clinical, and patient-reported factors associated with well-being and self-rated health.

Results: Well-being declined with increasing disease severity, most notably during the transition from independent to assisted ambulation ($p = 0.012$). This reduction plateaued at later stages, suggesting partial psychological adaptation. Self-rated health (EQ-VAS; $\beta = 0.142$, $p < 0.05$) and avoidant coping style ($\beta = -5.887$, $p < 0.05$) were significant independent predictors of overall well-being. Also, employment status was positively associated with higher social well-being ($\beta = 1.198$, $p < 0.05$), while higher educational attainment was positively associated with greater psychological well-being ($\beta = 0.171$, $p < 0.05$).

Conclusions: Well-being in FA decreases with varying rates throughout disease progression, particularly at the threshold of mobility loss. Psychosocial factors, including self-rated health, coping style, education, and employment, emerge as critical, potentially modifiable determinants of well-being. Integrating psychosocial support, such as newer identity-building interventions, into FA care models may enhance adaptive functioning and improve well-being across disease stages.

DGN-WP-40

Ethische Hürden einer Parkinson-Frühdiagnostik: Lehren aus der Huntington-Prädiktion

Julius F. W. Schulten[1]
[1]*Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund: Durch die jüngsten Fortschritte in der Biomarkerforschung rückt die Frühdiagnose neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere der Parkinson-Krankheit, zunehmend in den klinischen Fokus. Diese Entwicklung wirft nun ethische Fragen auf, die bislang nur unzureichend untersucht sind. Die langjährige ethische Auseinandersetzung mit der prädiktiven Huntington-Diagnostik bietet hier einen wertvollen Vergleichsrahmen.
Ziele: Ziel dieses Vortrags ist es, zentrale ethische Herausforderungen einer Frühdiagnostik der Parkinson-Krankheit zu identifizieren, kritisch zu analysieren und im Rahmen bestehender Erkenntnisse aus der Huntington-Forschung normativ zu bewerten.
Fragestellung: Inwiefern lassen sich die in der ethischen Forschung zur prädiktiven Huntington-Diagnostik diskutierten moralischen Konflikte und Lösungsansätze auf die Parkinson-Frühdiagnostik übertragen – wo zeigen sich relevante Unterschiede?
Methoden: Es wurde ein zweistufiges Vorgehen gewählt:
1. Ein systematisches qualitatives Review der Literatur zu ethischen Aspekten der Parkinson-Frühdiagnostik und;
2. Eine normativ-ethische Analyse der identifizierten Themen.
Die prinzipienethische Perspektive wurde dabei um relationale und existenzialistische Ansätze erweitert, um auch psychosoziale und persönliche Dimensionen angemessen zu berücksichtigen.
Ergebnisse: In das systematische Review wurden 18 Arbeiten eingeschlossen, in denen insgesamt 33 distinkte ethische Aspekte beschrieben wurden. Die normative Analyse ergab deutliche Parallelen zwischen den ethischen Herausforderungen in der Huntington-Prädiktion und Parkinson-Frühdiagnostik, insbesondere hinsichtlich Fragen der psychosozialen Auswirkungen, der Diskriminierung, der Selbstbestimmung, Familiendynamik und Auswirkungen auf Verhalten und Lebensstil. Zugleich traten krankheitsspezifische Unterschiede hervor, etwa in Bezug auf das (Miss-) Verhältnis zwischen Diagnose- und Therapieoptionen und die damit verbundenen ethischen Bewertungsspielräume.
Schlussfolgerungen: Es ist keine Frage mehr, ob eine biomarker-basierte Frühdiagnostik des M. Parkinson kommt. Vielmehr ist es nun angebracht zu fragen, wen wir testen wollen. Eine ethisch verantwortbare Frühdiagnostik erfordert eine differenzierte klinisch-ethische Praxis. Die Ergebnisse des vorliegenden systematischen Reviews und die darauf aufbauende normative Analyse leisten einen Beitrag zur Entwicklung von Leitlinien und Handlungsempfehlungen für eine verantwortungsvolle Implementierung der neuen frühdiagnostischen Verfahren in die klinische Neurologie.

DGN-WP-46

Prototypische Weiterentwicklung einer progressiven Web-App für die Dysphagietherapie bei Parkinson-Krankheit unter Nutzung des Human-Centered Design

Ruby Emmert[1], Nicole Jochems[2], Annette Baumgärtner[3], Tino Hentschel[2]
[1]Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Lübeck, Deutschland, [2]Institut für Menschzentrierte Interaktive Systeme, Lübeck, Deutschland, [3]Institut für Gesundheitswissenschaften, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Dysphagie bei Parkinson-Krankheit gilt als Ursache für Aspirationspneumonien, eine der häufigsten Todesursachen für Personen mit Parkinson-Krankheit (PwP). Der Einsatz digitaler Technologien wird als vielversprechender Ansatz zur Unterstützung des häuslichen Eigentrainings von Menschen mit parkinson-bedingten Schluckstörungen beschrieben (Vellata et al., 2021). Bisher fehlt ein digitales Therapiesystem in der Dysphagietherapie, das speziell auf die Bedürfnisse von PwP ausgerichtet ist und die Perspektive der Betroffenen als auch der Gesundheitsfachpersonen berücksichtigt (Vellata et al., 2021). In einer Bachelorarbeit wurde eine Dysphagietherapie-App konzipiert und als progressive Web-App in Kooperation mit einem Softwareentwickler umgesetzt.
Ziele: Ziele der Masterarbeit sind eine iterative Evaluation und Optimierung der Gebrauchstauglichkeit der entwickelten Web-App für PwP.
Fragestellung: Wie lässt sich der iterative Prozess des Human-Centered Design nutzen, um die bestehende progressive Web-App für die Dysphagietherapie mit PwP hinsichtlich ihrer Gebrauchstauglichkeit zu optimieren?
Methoden: Basis stellt der Human-Centered Design unter Einsatz qualitativer und quantitativer Verfahren dar, um ein gebrauchstaugliches innovatives System entsprechend der komplexen Anforderungen zu entwickeln (Holeman & Kane, 2020). Drei Expert*innen aus dem Fachbereich Logopädie evaluierten die Dysphagietherapie-App im Rahmen eines semi-strukturierten Interviews. Zudem wurde die App von vier Expert*innen der Human-Computer Interaction heuristisch bewertet (Preim & Dachselt, 2015). In einem nächsten Schritt wurden die Nutzungsanforderungen an die Anwendung abgeleitet und priorisiert (Preim & Dachselt, 2015). Es folgte die Erstellung eines Prototyps, der von fünf Personen mit PwP unter anderem in einem semi-strukturierten Interview und anhand der System-Usability-Scale (SUS) in deutscher Übersetzung bewertet wurde.

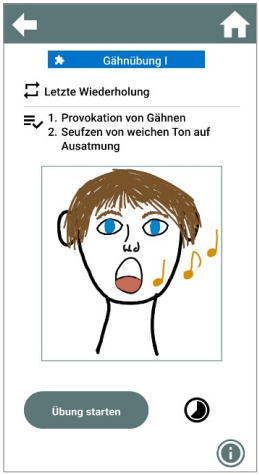


Abb. 1. Übungsoberfläche im klickbaren Prototyp.

Ergebnisse: Aus den App-Testungen konnten 119 Nutzungsanforderungen aufgestellt werden. 52 priorisierte Anforderungen dienten als Grundlage für den klickbaren Prototypen in Abb. 1.
Abb. 2 visualisiert die quantitativen Ergebnisse der SUS-Bewertung des Klickdummys. Die Erhebungen ergaben mit M = 86 eine sehr gute Gebrauchstauglichkeit (Bangor et al., 2008).

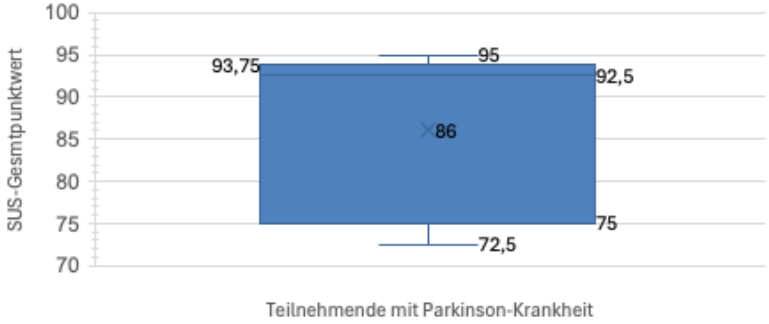


Abb. 2. Boxplot der SUS-Bewertung des Klickdummys.

Nach der qualitativen Auswertung bestätigten PwP 39 Anforderungen vollständig und 12 Anforderungen teilweise. Die Anforderung zur Darstellung der Wiederholungsanzahl auf der Übungsoberfläche fand durch die PwP keine Bestätigung.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse bestätigen die Machbarkeit des Human-Centered Design Ansatzes unter Berücksichtigung des spezifischen Nutzungskontexts. 51 von 52 Nutzungsanforderungen konnten teilweise oder vollständig von PwP validiert werden. Vor allem durch den qualitativen Anteil wurde Verbesserungspotenzial z.B. in Bezug auf das Belohnungssystem identifiziert. Offen verbleiben die Gestaltung und Testung einer Nutzungsoberfläche speziell für Therapeut*innen sowie Testungen mit PwP und parkinson-bedingter Dysphagie.

Referenzen:

Bangor, A., Kortum, P. T., & Miller, J. T. (2008). An Empirical Evaluation of the System Usability Scale. *International Journal of Human-Computer Interaction*, 24(6), 574–594. https://doi.org/10.1080/10447310802205776
Holeman, I., & Kane, D. (2020). Human-centered design for global health equity. *Information Technology for Development*, 26(3), 477–505. https://doi.org/10.1080/02681102.2019.1667289
Preim, B., & Dachselt, R. (2015). *Interaktive Systeme: Band 2: User Interface Engineering, 3D-Interaktion, Natural User Interfaces*. Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45247-5
Vellata, C., Belli, S., Balsamo, F., Giordano, A., Colombo, R., & Maggioni, G. (2021). Effectiveness of telerehabilitation on motor impairments, non-motor symptoms and compliance in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *Frontiers in Neurology*, 12, 1–18. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.627999

DGN-WP-71

Die STN-DBS erhöht die Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes bei der Parkinson-Krankheit: ein Link zur Erklärung des positiven Einflusses der STN-DBS auf das Schmerzempfinden

Bahareh Vedadinezhad[1], Marziyeh Tajvarpour[1], Veit Mylius[2,3,4], Wiebke Aumann[5], Kathrin Janitzky[1], Karsten Witt[1,6]
[1]Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Universitätsklinik für Neurologie, Oldenburg, Deutschland, [2]Kliniken Valens, Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation, Valens, Schweiz, [3]Kantonsspital Graubünden, Klinik für Neurologie, Chur, Schweiz, [4]Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [5]Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Oldenburg, Deutschland, [6]Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Forschungszentrum Neurosensorik, Oldenburg, Deutschland

Hintergrund: Schmerzen sind häufige nicht-motorische Symptome der Parkinson-Krankheit. Messwerte des nozizeptiven Flexorreflexes (NFR) dienen als Surrogatmarker der individuellen Schmerzschwelle. Vorarbeiten zeigen veränderte NFR-Schwellen bei der Parkinson-Krankheit sowie positive Effekte dopaminerger Medikation im Sinne einer erhöhten Schmerzschwelle. Eine tiefe Hirnstimulation (DBS) des subthalamischen Nukleus (STN) führt klinisch häufig zu einer Besserung des Parkinson-Schmerzes. Zwei Fälle zeigen eine Modulation der NFR-Schwelle durch eine STN-DBS.
Ziele: Primäres Ziel ist es, den Effekt der STN-DBS auf die Schmerzschwelle bei Patientinnen und Patienten mit einer Parkinson-Krankheit anhand der NFR-Schwelle zu quantifizieren und dies systematisch an einer Gruppe von Parkinson-Patientinnen und Patienten zu untersuchen.
Fragestellung: Ist die Schmerzschwelle gemessen an der NFR-Schwelle unter aktiver STN-DBS höher als unter ausgeschalteter Stimulation, und zeigen sich nach Abschalten bzw. Wiederanschalten zeitabhängige Veränderungen (sofortige und spätere Effekte auf die NFR-Schwelle)?
Methoden: Bei Patientinnen und Patienten mit einer Parkinson-Krankheit und einer STN-DBS wurde die NFR-Schwelle (mA) unter standardisierten Bedingungen erhoben: ohne dopaminerge Medikation bei aktiver Stimulation (ON_base), 5 und 30 Minuten nach Deaktivierung (OFF_5, OFF_30) sowie 5 und 30 Minuten nach Aktivierung (ON_5, ON_30). Nach Gabe von Levodopa/Benserazid 200/50 mg erfolgten zusätzliche Messungen bei abgeschalteter und eingeschalteter Stimulation (MN_OFF, MN_ON). Primäre Kontraste wurden mit dem Wilcoxon-Test analysiert.
Ergebnisse: Es wurden 12 Patientinnen und Patienten untersucht (mittleres Alter 61,8 ± 8,3 Jahre, 3 Frauen und 9 Männer). Das Hauptergebnis zeigt eine höhere NFR-Schwelle unter aktiver STN-DBS im Vergleich zur ausgeschalteten Stimulation (OFF_30) (ON_base 9,45±5,73 vs. OFF_30 6,17±2,51 mA; Wilcoxon p=0,026). Das Wiedereinschalten der STN-DBS war ebenfalls mit einem Anstieg der NFR-Schwelle verbunden (ON_30 9,87±4,54 vs. OFF_30 6,17±2,51 mA; Wilcoxon p=0,001). Nach Abschalten nahm die NFR-Schwelle von OFF_5 zu OFF_30 weiter ab (p=0,065), hinweisend auf einen möglichen Washout-Effekt der STN-DBS.
Nach Wiederanschalten war die NFR-Schwelle bereits nach 5 Minuten erhöht und unterschied sich nicht von ON_30 (p=0,470). Ein Dopa-Test wurde bei allen 12 Patientinnen und Patienten durchgeführt. Die Levodopa-Gabe erhöhte die NFR-Schwelle bei ausgeschalteter Stimulation gegenüber OFF_30 (p=0,005). Die Werte unterschieden sich nicht von denen unter aktiver Stimulation (MN_OFF vs. ON_30: p=0,424), was für eine vergleichbare Effektstärke von L-Dopa und STN-DBS spricht.
Schlussfolgerungen: Die STN-DBS führt zu einer Erhöhung der NFR-Schwelle und spricht damit für eine klinisch relevante Modulation des spinalen Reflexniveaus. Der NFR wird als Surrogatmarker der Schmerzwahrnehmung interpretiert. Dies steht im Einklang mit der klinischen Beobachtung einer Reduktion des Parkinson-Schmerzes unter STN-DBS. Die Größenordnung dieses Effekts ist vergleichbar mit dem Effekt einer dopaminergen Medikation.

DGN-WP-80

Prospektive, multizentrische Studie zur systematischen Erfassung motorischer Symptomatik und assoziierter Lebensqualität bei Patienten mit Parkinson

Thomas Müller[1], Ina Heitmann[2]

[1]Alexianer St. Joseph Berlin-Weißensee, Neurologie, Berlin, Deutschland, [2]EVER Pharma GmbH, Neurologie, Gröbenzell, Deutschland

Hintergrund: Im Verlauf der Parkinson-Krankheit treten bei vielen Betroffenen motorische Fluktuationen und Dyskinesien auf, die unter Alltagsbedingungen erheblich variieren können. Die Beurteilung dieser Fluktuationen stützt sich in der Behandlungsroutine häufig auf anamnestische Angaben und punktuelle klinische Untersuchungen. Beide Zugänge sind anfällig für Erinnerungsverzerrungen, Momentaufnahmen und Kontextabhängigkeiten; sie bilden die tatsächliche Variabilität im Tagesverlauf nur eingeschränkt ab.

Parallel dazu macht die patientenberichtete Einschätzung der krankheitsbezogenen Lebensqualität die subjektive Krankheitslast sichtbar und ergänzt therapeutische Entscheidungen. Sensorbasierte Monitoring-Technologien ermöglichen mittlerweile die objektive und kontinuierliche Quantifizierung motorischer Symptome im Alltag, finden jedoch bislang keine flächendeckende Anwendung.

Ziele: Ziel ist es, Veränderungen der krankheitsbezogenen Lebensqualität (subjektive Krankheitslast) zwischen zwei Erhebungszeitpunkten (T1 und T2) zu erfassen, Veränderungen motorischer Parameter anhand objektiver, sensorbasierter Motorikdaten im Verlauf zu quantifizieren sowie Zusammenhänge zwischen beiden zu untersuchen.

Fragestellung: Lässt sich der Krankheitsverlauf durch die systematische Verknüpfung objektiver Motorikdaten im häuslichen Umfeld und subjektiver Bewertungen der Lebensqualität über zwei Messzeitpunkte umfassend charakterisieren, lassen sich Zusammenhänge zwischen beiden Messinstrumenten feststellen, Fluktuationen frühzeitig erkennen und dadurch therapeutische Behandlungsentscheidungen präziser treffen?

Methoden: Die Motorik wird mittels eines tragbaren Sensorsystems (STAT-ON®) über mehrere Tage während der Wachphase im häuslichen Umfeld erfasst, um reale intra- und interdiurnale Muster zu identifizieren. Erhobene Parameter umfassen u. a. Zeit in OFF-/Intermediate-/ON-Zuständen, Dyskinesien, motorische Inaktivität, Freezing-Ereignisse, Schritte und Gehminuten.

Die Lebensqualität wird subjektiv mittels PDQ-8 erhoben und mit den objektiven Sensordaten korreliert. Beide Messinstrumente werden jeweils zu zwei Zeitpunkten (T1 und T2) eingesetzt.

Ergebnisse: An der Studie nahmen 79 Personen aus 24 niedergelassenen neurologischen Praxen in Deutschland teil, mit einem Durchschnittsalter von 67,2 Jahren (SD ±10,5 Jahre). Der Abstand zwischen den PDQ-8-Erhebungen betrug im Median 209 Tage und den Sensorbasierten-Erhebungen im Median 207 Tage (Start-zu-Start-Abstand: 207 Tage im Median). Die mittlere Differenz des PDQ-8-Summenscores betrug –0,08 Punkte.

Weder der gepaarte t-Test ($p = 0{,}877$) noch der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ($p = 0{,}950$) zeigten Evidenz für eine systematische Änderung im Beobachtungszeitraum. Eine Einordnung anhand der ±3-Punkte-Schwelle ergab 17 Verbesserungen (≤ -3), 16 Verschlechterungen ($\geq +3$) und 46 stabile Verläufe ($-3 < \Delta < +3$). Die motorische Situation blieb im Mittel weitgehend stabil: Der OFF-Anteil nahm leicht ab (–0,60 Prozentpunkte), der ON-Anteil geringfügig zu (+0,57 Prozentpunkte), jeweils ohne statistische Signifikanz.

Bradykinesie-Index, Gehminuten (+2,08/Tag) und Schrittzahl (+45/Tag) zeigten kaum Veränderungen, während Freezing-Episoden moderat zunahmen (+1,58/Tag). Es zeigt sich ein konsistentes Muster kleiner Mittelwertsänderungen ohne belastbare Evidenz systematischer Gruppenunterschiede zwischen den Messzeitpunkten, sowohl für motorische Zustandszeiten als auch für Aktivitäts- und Bradykinese-Parameter.

Die Befunde sprechen somit für eine weitgehend konstante Lebensqualität bei nur geringen, statistisch nicht abgesicherten Veränderungen der objektiven Sensorparameter. Die Zusammenhänge zwischen der krankheitsbezogenen Lebensqualität und den objektiven Sensormetriken zeigten an beiden Messzeitpunkten keine statistisch signifikanten Korrelationen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse sprechen dafür, dass PDQ-8 und STAT-ON® komplementäre Dimensionen der Krankheitslast erfassen und im klinischen Alltag praktikabel kombinierbar sind. Die parallele Nutzung und gemeinsame Gewichtung subjektiver und objektiver Parameter kann eine differenziertere Beurteilung des Krankheitsverlaufs ermöglichen und individualisierte Therapieentscheidungen sowie die frühzeitige Erkennung motorischer Veränderungen unterstützen.

DGN-WP-106

Impact of Deep Brain Stimulation on Global Cognitive Performance and Depressive Symptoms in Parkinson's Disease

Anna Christina von Olberg[1], Caroline Brockers[1], Stefanie T. Jost[1], Vasilija Stopic[1], Ulrike Lambotte[1], Ronja Faßbender[1], Michael Barbe[1]

[1]*Department of Neurology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany*

Background: Deep brain stimulation (DBS) is a well-established treatment for managing motor symptoms in Parkinson's disease (PD). However, the effects of DBS on cognitive performance and depressive symptoms are not well understood.
Objective: This longitudinal study investigated whether bilateral DBS of the subthalamic nucleus (STN) in PD patients, operated on at the University Hospital of Cologne, is associated with change in depressive symptoms and in global cognitive performance within one year of implantation.
Method: Retrospective analysis of data from 50 participants (42% female, 58% male; mean age = 60.96 years± SD = 8.46) was conducted at baseline (BL) and at three, six and twelve months (12MFU) after surgery. Cognitive performance was assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE), the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Depressive symptoms were measured using the Beck Depression Inventory II (BDI-II).
Changes in the variables over time were assessed using Friedman and Wilcoxon signed rank tests. Spearman correlation and multilevel modeling were used to analyse the relationship between depressive symptoms and cognitive performance while assessing the influence of DBS on these variables.
Results: There were no significant changes in the total scores of the MMSE (BL: 28.56 (SD = 1.50), 12MFU: 28.70 (SD = 1.45), p = .2869), the PANDA (BL: 22.08 (SD = 5.22), 12MFU: 21.98 (SD = 5.07), p = .4953) and the MoCA (BL: 25.24 (SD = 2.51), 12MFU: 26.02 (SD = 2.51), p = .2887). Also, BDI-II total scores remained stable over time (BL: 8.70 (SD = 6.71), 12MFU: 8.18 (SD = 6.91), p = .3728), but significant short-term improvements in somatic depressive symptoms were observed within the first six months after surgery. Higher baseline depressive symptoms predicted greater postoperative improvement in depressive symptoms, as indicated by change scores.
No significant associations were found between baseline depressive symptoms and baseline cognitive performance (r = -0.130, S = 23532, p = .3682, 95% CI [-0.394, 0.154]). Multilevel modeling showed that STN-DBS effects MoCA results depending on the BDI-score. However, neither BDI nor STN-DBS explained variance in MoCA directly. Furthermore, most of the variance in MMSE, PANDA and MoCA scores were explained by random effects.
Conclusions: These findings indicate that, in a preselected population of patients exhibiting no signs of major depression or dementia prior to surgery, STN-DBS does not alter global cognitive performance or depressive symptoms. However, DBS may worsen cognitive performance in patients with more severe depressive symptoms after surgery. This highlights the importance of rigorous pre- and post-surgery monitoring in order to reduce the risk of cognitive decline and depression, while also optimising therapeutic outcomes.

DGN-WP-123

Altered Functional Connectivity in Multisensory and Motor Networks in Pianists with Musician's Dystonia

Johanna Doll-Lee[1,2], André Lee[2]

[1]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin, Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover, Hannover, Deutschland

Background: Musician's Dystonia (MD) is a task-specific movement disorder characterized by a loss of fine motor control during instrument playing. Known risk factors include late onset of musical training, positive family history, and highly repetitive practice patterns. However, the underlying pathophysiology remains incompletely understood. Previous neuroimaging studies have often focused on rare subtypes (e.g., embouchure dystonia) or were limited by small and heterogeneous samples.

Objectives: To investigate functional connectivity patterns in patients with MD compared to healthy controls using a homogeneous sample.

Question: Do professional pianists with right-hand MD show altered resting-state functional connectivity compared to healthy pianists?

Methods: We enrolled 44 participants: 22 professional pianists with MD of the right hand and 22 healthy pianists, matched by sex, degree and age. Participants were seen by a movement disorders specialist with a high level of experience in Movement Disorders in Musicians to verify the diagnosis. They were then asked to fill in a questionnaire about risk factors and course of disease. Afterwards, we performed an MRI including a T1-sequence and a resting state fMRI. Connectivity analyses were performed using the CONN toolbox.

Results: ROI-to-ROI analysis revealed multiple significant clusters of altered functional connectivity. Decreased connectivity was observed between parietal regions (angular gyrus, supramarginal gyrus) and visual areas (cuneus, calcarine cortex) as well as the bilateral putamina, between insular/opercular regions and cerebellar as well as inferior temporal regions, and between auditory and visual cortices.

Additional reductions were found between insular/opercular and parietal regions, as well as between the angular gyrus and precentral gyrus. In contrast, increased connectivity was observed between insular/opercular regions and SMA and precentral gyrus.

Conclusions: In our homogenous sample of professional pianists with right-MD, we observed reduced FC between the supramarginal and angular gyri and the putamen bilaterally, as well as between these parietal regions and visual areas. The supramarginal and angular gyri are crucial for proprioception, movement planning, and musical imagery, while the putamen plays a central role in motor control. Reduced parietal–basal ganglia connectivity is consistent with prior reports of impaired somatosensory–putaminal coupling and structural putaminal alterations in MD. Likewise, decreased parietal–visual connectivity aligns with prior findings of reduced visual network connectivity, suggesting disrupted integration of sensorimotor and visuospatial information.

Additionally, reduced FC between the insula/operculum and the cerebellum and inferior temporal gyrus points to impaired multisensory and audio-motor integration. Given the cerebellum's role in motor coordination, this finding is in line with evidence of decreased cerebellar activity in MD. Reduced connectivity between the angular gyrus and precentral gyrus further indicates impaired communication between higher-order planning and primary motor regions, consistent with altered premotor function reported in MD.

In contrast, increased FC between insula/operculum and SMA/precentral gyrus, as well as between the supramarginal gyrus and middle frontal gyrus, suggests compensatory recruitment of motor and cognitive control networks. Overall, the combination of reduced parietal–basal ganglia and cerebellar connectivity with enhanced premotor and frontal engagement supports a reorganization of sensorimotor networks, reflecting both impaired integration and compensatory mechanisms.

DGN-WP-129

Erste Erkenntnisse aus der ECHO-PD-Studie zu digitalen sprechbasierten Biomarkern bei Parkinson-Syndromen

Alexander Jäck[1,2], Tabea Thies[3], Mira Fischer[1,2], Felix Dörr[3], Lena Marth[1,2], Endy Weidinger[1,2], Olivia Wagemann[1,2], Sonja Schönecker[1,2], Urban Fietzek[4], Alexandra König[3], Nicklas Linz[3], Johannes Tröger[3], Günter U. Höglinger[1,2,5], Johannes Levin[1,2,3]

[1]Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [2]Deutsches Zentrum Für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Standort München, München, Deutschland, [3]ki:elements GmbH, Saarbrücken, Deutschland, [4]Schön Klinik Schwabing, Abteilung für Neurologie, München, Deutschland, [5]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Hintergrund: Die Differenzialdiagnose zwischen der Parkinson-Krankheit (PK) und atypischen Parkinson-Syndromen (APS) stellt insbesondere in frühen Krankheitsstadien eine erhebliche klinische Herausforderung dar. Bisher beruht sie überwiegend auf der Expertise von Neurolog:innen und ist daher anfällig für subjektive Variabilität. Sprechbasierte Biomarker bieten hier ein vielversprechendes Zusatzinstrument, da akustische Sprechmerkmale subtile Veränderungen erfassen und objektiv quantifizieren können.

Ziele: Eines der Ziele der ECHO-PD-Studie ist es, digitale sprechbasierte Biomarker als zusätzliches Tool zur klinischen Differenzialdiagnostik von Parkinson-Syndromen zu identifizieren und zu validieren.

Fragestellung: Untersucht wird, ob eine automatisierte KI-gestützte Sprechanalyse im häuslichen Setting die Reproduzierbarkeit der Diagnosestellung und den klinischen Schweregrade vorhersagen kann.

Methoden: Die Rekrutierung erfolgt über die Registerstudie DESCRIBE des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Ein standardisiertes Sprechprotokoll wird in zeitlicher Korrelation zur Studienvisite von zu Hause smartphone-basiert erhoben. Die Datenanalyse erfolgt mithilfe der SIGMA, ki:element's Speech-Processing-Pipeline, die akustische Sprechmerkmale automatisiert extrahiert. Diese werden zwischen den Gruppen (PK, APS und gesunden Kontrollen) verglichen und mit klinischen Parametern in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse: Die Datenerhebung läuft derzeit; erste Ergebnisse sollen auf dem Kongress vorgestellt werden. Erwartet wird die Identifikation spezifischer Muster akustischer Sprechmerkmale, wie Lautstärke, Stimmqualität, Artikulationspräzision, Sprechtempo und Prosodie, die eine Unterscheidung zwischen PK und APS ermöglichen. Zudem soll analysiert werden, welche dieser Merkmale besonders relevant für die Gruppenunterscheidung sind und wie sie mit klinischen Charakteristika wie Symptomschwere und Krankheitsdauer korrelieren.

Schlussfolgerungen: Sprechbasierte Biomarker könnten die diagnostische Präzision bei Parkinson-Syndromen wesentlich erhöhen und die klinische Entscheidungsfindung insbesondere in frühen Stadien unterstützen. Das smartphonebasierte, KI-gestützte Vorgehen eröffnet zudem neue Möglichkeiten für skalierbare, patientennahe und objektive Assessments und könnte sich perspektivisch als praktikables Tool in der Routinediagnostik etablieren.

DGN-WP-133

Die unheilige Verbindung zwischen dem Ogilvie-Syndrom und der Parkinson-Erkrankung

Stefan Lorenzl[1], Yulia Zashchypas[1]
[1]*Krankenhaus Agatharied, Neurologie, Hausham, Deutschland*

Hintergrund: Die Parkinson-Erkrankung ist häufig mit einer progredienten gastrointestinalen Dysmotilität assoziiert. Bei gebrechlichen und immobilen Patientinnen und Patienten kann dieses chronische Risikoprofil akut in eine ACPO dekompensieren, eine zeitkritische funktionelle Obstruktion des Kolons ohne mechanisches Hindernis. Scheinbar regelmäßige Stuhlentleerungen und intermittierende Diarrhöepisoden können gleichzeitig mit einer relevanten Stuhlretention bestehen und dadurch Diagnosestellung und Behandlung verzögern.
Ziele: Ziel dieses Fallberichts ist es, die klinische Wechselwirkung zwischen der gastrointestinalen Dysmotilität bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung und der akuten kolischen Pseudoobstruktion (ACPO, Ogilvie-Syndrom) darzustellen sowie praxisrelevante Warnzeichen und Eskalationsschritte hervorzuheben.
Fragestellung: Gibt es eine Verbindung zwischen dem Ogilvie-Syndrom und M. Parkinson?
Methoden: Es handelt sich um einen Einzelfallbericht mit retrospektiver Rekonstruktion des klinischen Verlaufs anhand der häuslichen Pflegedokumentation und stationären Krankenunterlagen. Erfasst wurden die zeitliche Symptomentwicklung, CT-Befunde des Abdomens, respiratorische Komplikationen sowie die stufenweise stationäre Behandlung der ACPO.
Ergebnisse: Bei einer 90-jährigen Patientin bzw. einem 90-jährigen Patienten mit seit mehr als zehn Jahren bestehender Parkinson-Erkrankung und ausgeprägter Multimorbidität, darunter postapoplektische Aphasie, leichte rechtsseitige Hemiparese, Demenz und PEG-abhängige Dysphagie, erfolgten eine intensive häusliche Rehabilitation und pflegerische Versorgung sowie eine suffiziente enterale Ernährung und Hydratation über PEG.
Über mehrere Jahre wurden intermittierende kurze Diarrhöepisoden symptomatisch behandelt, während gleichzeitig zweimal täglich geformter Stuhl dokumentiert wurde. Mitte Oktober traten neu progrediente Unterbauchschmerzen und eine ausgeprägte abdominelle Distension auf; die abdominale CT zeigte eine erhebliche Stuhlbelastung des Kolons. Nach stationären Maßnahmen zur Darmentleerung und Entlassung mit weiterführendem häuslichem Darmmanagement führte eine unzureichende Toleranz innerhalb von etwa einer Woche zur Wiederaufnahme. Bei der Rehospitalisierung traten neben zunehmender abdomineller Distension und erschwerter Defäkation plötzlich Fieber und Husten auf. Die CT bestätigte eine Aspirationspneumonie und eine ACPO ohne mechanische Obstruktion.
Die Therapieeskalation umfasste Nahrungskarenz mit vorübergehender Pause der PEG-Ernährung, parenterale Unterstützung, ein intensiviertes Darmregime, eine Therapie mit Neostigmin sowie eine koloskopische Intervention zur Reinigung und/oder Dekompression. Trotz Eskalation verschlechterte sich der klinische Zustand, und der Tod trat nach etwa einem Monat stationärer Behandlung infolge von Komplikationen der ACPO ein; radiologische Zeichen einer Ischämie wurden nicht beschrieben.
Die fortgeschrittene Parkinson-Erkrankung kann ein Hochrisikosubstrat für die Entwicklung einer ACPO darstellen, insbesondere bei gebrechlichen Patientinnen und Patienten mit Immobilität, kognitiver Beeinträchtigung, PEG-Abhängigkeit und interkurrenter Aspirationspneumonie. Neu aufgetretene Bauchschmerzen und abdominale Distension sollten auch bei scheinbar regelmäßigen Stuhlgewohnheiten eine dringliche Abklärung hinsichtlich Stuhlretention und ACPO auslösen. Eine frühe, leitliniengerechte Therapieeskalation ist essenziell, auch wenn die Prognose bei schwer gebrechlichen Patientinnen und Patienten ungünstig bleiben kann.

DGN-WP-135

Machbarkeit eines frühen integrierten Dysphagie- und Ernährungspfads bei Parkinson-Syndromen: Protokoll einer prospektiven monozentrischen Studie

Yulia Zashchypas[1], Stefan Lorenzl[1]
[1]*Krankenhaus Agatharied, Neurologie, Hausham, Deutschland*

Hintergrund: Dysphagie kann bei Parkinson-Syndromen früh auftreten und bleibt im klinischen Alltag häufig unerkannt. Eine verzögerte Diagnostik und Behandlung kann zu verminderter oraler Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust, Dehydratation und aspirationsassoziierten respiratorischen Komplikationen führen. Strukturierte Versorgungspfade, die Schluckdiagnostik mit frühzeitiger ernährungstherapeutischer Intervention verknüpfen, sind in der neurologischen Routineversorgung bislang nicht etabliert.
Ziele: Untersucht werden Machbarkeit, Sicherheit, Adhärenz und Akzeptanz eines frühen integrierten Dysphagie- und Ernährungspfads bei Patientinnen und Patienten mit Parkinson-Syndromen und Risiko für Schluckstörungen sowie Mangelernährung.
Fragestellung: Kann ein standardisiertes Protokoll zur Bestimmung der Dysphagie und anschliessender frueh einsetzender Schlucktherapie den Ernährungsstatus von Menschen mit M. Parkinson beeinflussen.
Methoden: In diese prospektive monozentrische Machbarkeitsstudie werden Erwachsene mit Parkinson-Syndromen und Verdacht auf Dysphagierisiko eingeschlossen, definiert durch einen auffälligen Wert im Eating Assessment Tool-10, klinischen Verdacht auf eine Schluckstörung oder unbeabsichtigten Gewichtsverlust.
Die klinische Schluckdiagnostik umfasst GUSS und/oder MASA; die orale Nahrungsaufnahme wird mittels FOIS klassifiziert. FEES und/oder VFSS erfolgen nach klinischer Triage bei Verdacht auf stille Aspiration, rezidivierenden Aspirationspneumonien in der Anamnese oder klinisch relevantem unbeabsichtigtem Gewichtsverlust als Hinweis auf unzureichende orale Aufnahme. Instrumentelle Befunde werden mit PAS, MSS und YPRSRS bewertet.
Die ernährungsmedizinische Beurteilung umfasst Body-Mass-Index, prozentuale Gewichtsveränderung sowie NRS-2002 oder MNA. Auf Grundlage der kombinierten Schluck- und Ernährungsdiagnostik werden individuelle Energie- und Proteinziele festgelegt; Anpassungen der Kost- und Flüssigkeitskonsistenz erfolgen gemäß IDDSI. Die Teilnehmenden dokumentieren orale Aufnahme, Hydratation und wöchentliches Körpergewicht in einem strukturierten Tagebuch. Die geplante Stichprobengröße beträgt 50 Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson oder atypischen Parkinson-Syndromen.
Ergebnisse: Präsentation des Studienprotokolls und vorläufiger Ergebnisse.
Schlussfolgerung: Die Studie untersucht einen praxisnahen Versorgungspfad, der die frühe Erkennung von Dysphagie mit einem strukturierten Ernährungsmanagement bei Parkinson-Syndromen verknüpft. Die Machbarkeitsdaten sollen zur Optimierung des Versorgungspfads und zur Planung einer nachfolgenden Wirksamkeitsstudie beitragen.

DGN-WP-142

Screening auf Late-Onset-Friedreich-Ataxie und multidimensionale Verlaufsbeobachtung unter Omaveloxolon-Therapie

Ronak Rashedi[1], Maria Rönnefarth[2], Martina Minnerop[3,4,5], Ricarda Heynitz[6], Isabell Cordts[6], David Brenner[7], Simone Zittel-Dirks[1]

[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [3]Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Medizinische Fakultät & Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [5]Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Medizinische Fakultät & Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, TUM Klinikum Rechts der Isar, München, Deutschland, [7]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Friedreich-Ataxie (FA) ist die häufigste autosomal-rezessive hereditäre Ataxie und beruht auf einer homozygoten GAA-Repeat-Expansion im *FXN*-Gen mit konsekutiver mitochondrialer Dysfunktion sowie progredienter Neurodegeneration. Obwohl die multisystemsiche Erkrankung typischerweise im Kindes- oder Jugendalter beginnt, manifestiert sich bei einem relevanten Anteil der Betroffenen die Symptomatik erst im Erwachsenenalter (Late-Onset-FA (LOFA) >25 Jahre; Very-Late-Onset-FA (vLOFA) >40 Jahre). Diese Verlaufsformen weisen häufig eine atypische klinische Präsentation und eine langsamere Progression auf, was zu einer verzögerten Diagnosestellung führen kann. Vor dem Hintergrund der Zulassung von Omaveloxolon als erster krankheitsmodifizierender Therapie gewinnt sowohl die systematische Identifikation spät-manifestierender FA-Patient:innen als auch ein strukturiertes Therapiemonitoring zunehmend an Bedeutung.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, Patient:innen mit spät beginnender, bislang ungeklärter Ataxie systematisch auf das Vorliegen einer LOFA oder vLOFA zu untersuchen und klinisch umfassend zu charakterisieren. Zudem sollen motorische und nicht-motorische Therapieeffekte sowie Sicherheitsaspekte unter Therapie mit Omaveloxolon systematisch über einen Zeitraum von zwei Jahren erfasst werden.

Methoden: Diese prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie umfasst zwei Teile:

1. Bei Patient:innen mit spät beginnender, bislang ungeklärter Ataxie erfolgt unter anderem eine gezielte molekulargenetische Diagnostik auf *FXN*-Repeat-Expansionen. Bei genetisch bestätigter FA wird eine strukturierte Phänotypisierung durchgeführt, einschließlich standardisierter klinisch-neurologischer Untersuchungen, neurophysiologischer Diagnostik, kranialer MRT sowie systematischer kardiologischer, endokrinologischer und orthopädischer Evaluation.
2. FA-Patient:innen unter Therapie mit Omaveloxolon werden über einen Zeitraum bis zu 24 Monate anhand eines standardisierten Monitoringprotokolls nachverfolgt. Primäre Endpunkte sind Veränderungen der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und der Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS). Sekundäre Endpunkte umfassen nicht-motorische Parameter wie Lebensqualität und Depression, sowie kardiologische und laborchemische Parameter. Die Erhebungen erfolgen in definierten Intervallen. Die longitudinalen Veränderungen der primären und sekundären Endpunkte werden mittels linearer gemischter Modelle analysiert, um Messwiederholungen und interindividuelle Variabilität zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen: Diese Studie adressiert eine relevante diagnostische Lücke im Bereich der LOVA/vLOFA und generiert multidimensionale Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omaveloxolon. Durch die systematische Erfassung motorischer und nicht-motorischer Parameter wird ein umfassendes Bild alltagsrelevanter Effekte gewonnen werden.

DGN-WP-206

Subgroup Analyses of a Phase 3, Randomized Study of Levodopa/Carbidopa Infusion (ND0612) for Parkinson's Patients

Nils Schröter[1], Wolfgang Jost[2], Ingrid Tacken[3], Sophia Sopromadze[4], Tami Yardeni[5], Nissim Sasson[5], Natalia Vostokova[5], Nelson Félix Lopes[6]

[1]Department of Neurology, Saarland University Hospital, Homburg, Germany, [2]Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland, [3]Tanabe Pharma GmbH, Duesseldorf, Deutschland, [4]Department of Neurology, Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia, [5]NeuroDerm Ltd., Rehovot, Israel, [6]NeuroDerm Ltd., Porto, Portugal

Background: Primary analyses from this Phase 3 study (NCT04006210) showed that treatment with an investigational, subcutaneous infusion of levodopa/carbidopa (ND0612, doses up to 720/90mg/day) supplemented with oral levodopa/carbidopa, provided an additional 1.72h [95%CI: 1.08h, 2.36h] of ON-time without troublesome dyskinesia (Good-ON) compared with immediate-release levodopa/carbidopa (IR-LD/CD; p<0.0001) at week 12.

Objectives: Present efficacy and safety findings for different patient subgroups categorized according to their baseline characteristics.

Question: Is ND0612 treatment effect homogenous across different patient subgroups?

Methods: This was a randomized, double-blind, active-controlled trial in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations. Subgroups were analyzed separately for Good-ON using ANCOVA on multiply-imputed data, with additional fixed factors for the subgroup variable and interaction term between the treatment group and subgroup variable. The influence of each subgroup factor was investigated by the interaction terms using Type III p-value combined for multiple imputation.

Results: The adjusted mean [95% CI] treatment effect of ND0612 + IR-LD/CD was overall homogeneous across the different analyzed subgroups, including age (1.75h vs 1.63h for <65 years [n=143] vs ≥65 years [n=116]), sex (2.05h vs 1.59h for female [n=94] vs male [n=165]), BMI (2.07h vs 1.36h for BMI median ≤25.7 [n=129] vs >25.7 [n=130]), geographic region (1.49h vs 2.21h for Europe/Israel [n=177] vs USA [n=82]), Baseline Good ON-time (1.27h vs 2.20h for baseline median of ≤12.1h [n=129] vs >12.1h [n=129] Good ON).

Treatment effects for subgroups categorized by oral optimized levodopa dose (<700mg [n=36], 700–1500mg [n=188], 1500–2000mg [n=29], >2000mg [n=6]) were 2.01h, 1.73h, 1.13h, and 2.54h, respectively, with no significant difference between groups.

No relevant differences in safety or tolerability were observed between any of the subgroups assessed.

Conclusions: The overall treatment effect was homogenous across different analyzed subgroups. Findings from these analyses support improved Good ON time, consistent with the overall effect of 1.72h, and no relevant differences in safety or tolerability were observed.

DGN-WP-208

Long-Term Efficacy of 24-hour Subcutaneous Levodopa/Carbidopa Infusion (ND0612) for Motor Fluctuations in Parkinson's Disease

Wolfgang Jost[1], Nils Schröter[2], Ingrid Tacken[3], Sophia Sopromadze[4,4], Tami Yardeni[5,5], Natalia Vostokova[5], Nissim Sasson[5], Nelson Félix Lopes[6]

[1]Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland, [2]Department of Neurology, Saarland University Hospital, Homburg, Germany, [3]Tanabe Pharma GmbH, Duesseldorf, Germany, [4]Department of Neurology, Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia, [5]NeuroDerm Ltd., Rehovot, Israel, [6]NeuroDerm Ltd., Porto, Portugal

Background: It has been previously reported that treatment with subcutaneous levodopa/carbidopa (LD/CD) infusion (ND0612) was associated with a sustained ≥ 2-hour increase in daily ON-time without troublesome dyskinesia (Good ON) and a reduction in OFF-time versus baseline. The double-blind phase of the BouNDless study demonstrated that treatment with ND0612 + immediate release (IR)-LD/CD provided patients an additional 1.72h ($p<0.0001$) of Good ON-time compared with IR-LD/CD alone.

Objectives: Describe 1-year efficacy outcomes from the ongoing open-label extension (OLE) phase of the BouNDless study of ND0612 for fluctuating PD patients.

Question: Is ND0612 treatment effect in motor fluctuation maintained over the long-term?

Methods: Patients who completed the double-blind phase of the BouNDless study were eligible to enter the ongoing OLE phase (up to 54 months). Patients received ND0612 and all anti-PD medications were adjusted according to individual response. This analysis was performed at 1 year post enrollment of the last patient who entered the OLE. Changes in OFF-time, ON-time without-, with non-troublesome-, and with troublesome-dyskinesia, were analyzed without imputation. Changes in ON-time with troublesome dyskinesia were analyzed for the subgroup of patients who had ≥ 1h troublesome dyskinesia at treatment onset.

Results: Of 232 participants who entered the OLE phase (n=113 previously randomized to ND0612 + IR-LD/CD, n=119 previously randomized to IR-LD/CD), 167 (72%) completed 1 year of ND0612 + IR-LD/CD treatment in the OLE phase. Efficacy benefits were sustained at Month 12 with a change of -2.1±0.2h in OFF-time and +2.2±0.2h in Good ON-time (+2.3±0.3h in ON-time without dyskinesia and -0.2±0.2h in ON-time with non-troublesome dyskinesia). Patients who had ≥ 1h of ON-time with troublesome dyskinesia at ND0612 initiation (n=45) showed a change of-1.5±0.3h at Month 12.

Conclusions: Results corroborate previously published data showing efficacy maintenance of ND0612 in the management of motor fluctuations over the long-term.

DGN-WP-210

Efficacy of Continuous Subcutaneous Levodopa/Carbidopa Infusion (ND0612) on Motor Signs of PD and Experiences of Daily Living

Wolfgang Jost[1], Nils Schröter[2], Ingrid Tacken[3], Sophia Sopromadze[4], Tami Yardeni[5], Nissim Sasson[5], Natalia Vostokova[5], Nelson Félix Lopes[6]

[1]Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland, [2]Department of Neurology, Saarland University Hospital, Homburg, Germany, [3]Tanabe Pharma GmbH, Duesseldorf, Germany, [4]Department of Neurology, Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia, [5]NeuroDerm Ltd., Rehovot, Israel, [6]NeuroDerm Ltd., Porto, Portugal

Background: ND0612 is a 24-hour continuous subcutaneous therapy of levodopa/carbidopa (LD/CD) for advanced PD patients with motor fluctuations. It was developed as a partial replacement therapy (providing up to 720 mg LD per day), to be complemented with oral LD as needed to meet patient's individual needs. This approach is aimed to obtain the benefits of continuous LD delivery, while minimizing the risk of excessive dopaminergic load. It has been previously reported in the pivotal BouNDless study that treatment with ND0612 significantly improved motor fluctuations in advanced PD patients, providing an additional 1.72h ($p<0.0001$) of Good ON-time compared with oral immediate-release (IR) LD/CD alone.

Objectives: Evaluate the effect of ND0612 on motor signs of PD and motor experiences of daily living (m-EDL), as assessed using the MDS-UPDRS.

Question: Does ND0612 treatment provides benefits in motor signs of PD and m-EDL, as assessed using the MDS-UPDRS?

Methods: MDS-UPDRS Part II and Part III (at OFF-state) subscores were assessed in the BouNDless study. Here we present descriptive analyses of changes by timepoints. Additionally, a post hoc analysis was performed with grouped symptom-related items for tremor, rigidity, bradykinesia, postural instability-gait disorder (PIGD), speech and oral health, and self-care using a Mixed Model for Repeated Measures.

Results: Treatment differences in Part II subscores favoring ND0612 over IR-LD/CD were observed at both Week 8 (mean [95% CI] difference: −2.4 [−3.5, −1.3]) and Week 12 (−3.1 [−4.3, −1.8]). Similarly, treatment differences in Part III subscores were −4.2 [−6.7, −1.7] at Week 8 and −2.4 [−5.2, 0.4] at Week 12. Differences favoring ND0612 vs IR-LD/CD were observed for PIGD (−0.26 vs 0.02, p=0.0012) and speech and oral health (−0.11 vs 0.05, p=0.0140). Trend level improvements were observed for tremor (−0.15 vs −0.05, p=0.0992), and self-care (−0.08 vs 0.09, p=0.0528). No relevant differences were observed for rigidity and bradykinesia.

Conclusions: In addition to reducing motor fluctuations, our results support the clinical benefit of ND0612 24-hour continuous subcutaneous therapy across different symptom domains of MDS-UPDRS II and III.

DGN-WP-241

Sensorbasierte Erfassung von Ataxien: Machbarkeit und Anwendung des SARAhome-Scores

Katrin Feldmann[1], Marcus Grobe-Einsler[1], Thomas Klockgether[2], Alejandro Garcia[3]
[1]DZNE, Bonn, Deutschland, [2]Uniklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [3]Eli Lilly, Madrid, Spain

Hintergrund: Die Verlaufsbeurteilung von Ataxien erfolgt typischerweise anhand klinischer Skalen wie der SARA. Die häufige Untersuchungsfrequenz in klinischen Studien ist eine Herausforderung. SARA^{home}, eine modifizierte videobasierte Version, ermöglicht die eigenständige Durchführung der Untersuchung von zu Hause. Bislang erfolgt die Auswertung der Aufzeichnungen durch trainierte Untersucher. Automatisierte Auswertungen durch markerlose Bewegungsanalysen sind in Entwicklung. Ob sensorbasierte Messverfahren zusätzliche objektive Informationen zur differenzierten Charakterisierung der Krankheitsausprägung liefern können, ist bislang unzureichend untersucht.
Ziele: Ziel dieser Studie war die Evaluation der Machbarkeit einer sensorbasierten Auswertung von SARA^{home} exemplarisch an den Items 1 (Ganganalyse) und 7 (schnelle alternierende Handbewegungen).
Fragestellung: Kann der Schweregrad der Ataxie, gemessen durch SARA^{home}, anhand von Messdaten aus Bewegungssensoren objektiv abgebildet werden?
Methoden: SARA^{home} Aufzeichnungen wurden von 32 ataktischen Patienten und 7 gesunden Kontrollen durchgeführt. Dabei wurden Bewegungsdaten mittels sechs Sensoren, lokalisiert an Hand- und Fußgelenken, lumbal und sternal, erfasst. Die Aufzeichnung erfolgte durch eine e-Health Anwendung (ATOM5^{TM} von Aparito).
Die Korrelation zwischen den Sensordaten und „ground truth" (Auswertung durch trainierte Untersucher) wurde analysiert.
Ergebnisse: Für die Ganganalyse zeigte sich eine positive Korrelation zu dem konventionellen SARA^{home}-Rating hinsichtlich Oberkörperschwankung (r = 0,77), eines unregelmäßigen Schrittrhythmus während Drehbewegungen (r = 0,70) sowie eine erhöhte Anzahl kleiner Ausgleichsschritte (r = 0,65).
Für Item 7 (schnelle alternierende Handbewegungen) zeigte sich eine negative Korrelation mit der Drehgeschwindigkeit (links: r = −0,73; rechts: r = −0,74), wobei höhere Drehgeschwindigkeiten mit niedrigeren Punktwerten einhergingen. Dies gilt auch für die dominante Frequenz (links r = -0,64; rechts r = -0,66). Höhere Werte dieses Parameters, als Ausdruck einer Eudiadochokinese mit konstantem Rhythmus, gehen mit einem niedrigen Score einher. Aus niedrigen Werten des Parameters, die auf eine Dysdiadochokinese als typisches Merkmal der Ataxie hinweisen, resultieren höhere Punktwerte.
Schlussfolgerungen: Für die Items 1 und 7 konnte exemplarisch die Machbarkeit einer sensorbasierten Analyse im klinischen Setting nachgewiesen werden. Erste Auswertungen deuten auf eine präzise und differenzierte Graduierung hin. Zukünftige Studien sollen die Validität der weiteren Items überprüfen. Zudem muss der Vergleich mit dem bislang subjektiv erhobenen SARA^{home}-Score genauer untersucht werden. Ein Vergleich zu videobasierten Auswertungen könnte ebenfalls betrachtet werden.

DGN-WP-242

LFP- vs. bildgebungsgeleitete Kontaktselektion bei STN-DBS: eine retrospektive Analyse

Simon Herstell[1], Charlotte Schedlich-Teufer[1], Emily Schmehr[1], Joshua Strelow[1], Gregor Brandt[2], Veerle Visser-Vandewalle[3], Till Dembek[1], Michael Barbe[1]

[1]Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland, [2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Köln, Stereotaxie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Adaptive tiefe Hirnstimulation (aDBS) nutzt Beta-Aktivität, die über implantierte Elektroden abgeleitet wird, und ist inzwischen in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Parkinson-Syndrom breit verfügbar. Die Beta-Power dient häufig zur Identifikation von Kontakten innerhalb therapeutisch wirksamer Regionen des Nucleus subthalamicus (STN). Ob diese signalbasierten Ansätze gegenüber konventionellen Verfahren – bildgebungsbasierter, anatomisch-fundierter Kontaktselektion und Monopolar Review – einen Vorteil bieten, ist bislang im Hinblick auf langfristige klinische Effekte nicht ausreichend geklärt.

Ziele: Ziel dieser retrospektiven Analyse war der Vergleich verschiedener auf pseudo-monopolaren lokalen Feldpotenzialen (LFP) basierender Strategien zur Kontaktselektion mit bildgebungsgeleiteten Ansätzen sowie der monopolaren Testung, unter Verwendung des langfristigen motorischen Outcomes als Referenzmaß.

Fragestellung: Bieten pseudo-monopolare LFP-basierte Verfahren zur Kontaktauswahl gegenüber Monopolar Review und bildgebungsgeleiteten Verfahren einen Vorteil in Bezug auf langfristige klinische Effekte?

Methoden: In einer retrospektiven Kohorte von 21 Patientinnen und Patienten (42 Hemisphären) wurden Kontaktselektionen aus fünf Ansätzen verglichen: Drei pseudo-monopolare LFP-basierte Strategien, dem Monopolar Review sowie eine anatomisch orientierte Auswahl unter Nutzung kommerzieller Bildgebungssoftware. Die LFP-Methoden basierten auf drei publizierten Verfahren zur Abschätzung pseudo-monopolarer Beta-Aktivität auf Kontaktebene. Ein kürzlich entwickeltes automatisiertes LFP-basiertes Tool zur Kontaktselektion wurde nicht berücksichtigt, da es zum Zeitpunkt der Studie noch nicht verfügbar war. Der anatomische Ansatz folgte einem algorithmischen Vorgehen mit Priorisierung der motorischen Subregion des Nucleus subthalamicus. Die Übereinstimmung zwischen vorhergesagten Kontakten und den chronisch verwendeten Stimulationskontakten nach 12 Monaten wurde mittels Dice-Koeffizienten quantifiziert. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Dice-Koeffizienten und hemisphärenspezifischer motorischer Verbesserung (UPDRS III) analysiert, um die potenzielle klinische Relevanz jeder Strategie abzuschätzen.

Ergebnisse: Auf Gruppenebene zeigte sich weder für die pseudo-monopolaren LFP-basierten Strategien noch für die monopolar ermittelte Kontaktwahl ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der kontralateralen motorischen Verbesserung nach 12-monatigem Follow-up. Demgegenüber stand eine deutliche und statistisch signifikante Korrelation mit der Verbesserung der UPDRS-III-Hemiscores für die bildgebungsbasierte Selektion.

Schlussfolgerungen: Die anatomisch geführte Kontaktselektion mit Fokussierung auf die motorische Region des Nucleus subthalamicus prädiziert die langfristige motorische Verbesserung in dieser Patientenkohorte, während pseudo-monopolare LFP-basierte oder monopolar abgeleitete Strategien dies nicht tun. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit prospektiver Studien zum direkten Vergleich dieser Ansätze im Kontext neuartiger LFP-geführter DBS-Programmierungsstrategien.

DGN-WP-264

Mittelhirn-Hypometabolismus im [18F]-FDG-PET bei idiopathischer REM-Schlaf-Verhaltensstörung: ein Biomarker nigraler Degeneration auch im phänokonvertierenden Verlauf

Anneke Below[1], Marina Ruppert-Junck[1], Thilo van Eimeren[2], Lars Timmermann[1], Alexander Drzezga[2], Sanne Meles[3], Annette Janzen[1], Wolfgang H. Oertel[1], David Pedrosa[1]

[1]Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [2]Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Klinik für Nuklearmedizin, Köln, Deutschland, [3]Universität Groningen, Klinik für Neurologie, Groningen, Netherlands

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (engl. Parkinson's disease, PD) wird typischerweise erst anhand des Auftretens motorischer Symptome diagnostiziert. Untersuchungen zeigen, dass bei Diagnosestellung bereits etwa 60 % der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra degeneriert sind, was einen möglichen Zusammenhang zu den oftmals Jahre zuvor in der Prodromalphase auftretenden idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) nahelegt. Daher bilden Menschen mit iRBD eine interessante Zielgruppe zur Suche nach frühen Biomarkern für die Parkinson-Krankheit. In [18F]-Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie ([18F]-FDG-PET) Studien wurde bei PD-Patienten ein hypometabolisches Cluster im Mittelhirn beschrieben, möglicherweise als Korrelat der nigralen Degeneration [1–3]. Ob dieser Hypometabolismus bereits bei Menschen mit iRBD vorliegt, ist bislang unbekannt.

Ziele: Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob bei Menschen mit iRBD bereits ein Hypometabolismus im Mittelhirn wie bei PD-Patienten mithilfe von [18F]-FDG-PET-Scans nachgewiesen werden kann.

Fragestellung: Kann bei Menschen mir iRBD ein Hypometabolismus im Mittelhirn mithilfe von [18F]-FDG-PET-Scans nachgewiesen werden?

Methoden: Im Zuge der Studie erfolgte die Auswertung von [18F]-FDG-PET-Scans von 51 PD-Patienten, 16 gesunden Kontrollpersonen und 30 Menschen mit iRBD, von denen 14 nach durchschnittlich 3,9 Jahren eine Nachuntersuchung mittels PET erhielten. Nach der Vorverarbeitung in SPM12 erfolgte eine Intensitätsnormalisierung mithilfe einer Referenzregion (Pons) aus dem WFU PickAtlas. Die normalisierten FDG-Aufnahmewerte wurden aus dem datengetriebenen Mittelhirn-Cluster [1] mit MarsBaR extrahiert und zwischen den Gruppen verglichen. Zusätzlich wurden longitudinale Veränderungen bei den Menschen mit iRBD untersucht. Zur Validierung wurden die Analysen mit einer größeren Mittelhirnregion aus dem Talairach Daemon Atlas wiederholt.

Ergebnisse: Menschen mit iRBD zeigten einen Hypometabolismus im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden in der datengetriebenen ($p < 0.001$, $r = 0.59$) und der atlasbasierten Region von Interesse (engl. region of interest, ROI) ($p = 0.018$, $r = 0.41$) und unterschieden sich nicht signifikant von den PD-Patienten. In Übereinstimmung mit der vorherigen Studie wurde ein Hypometabolismus im datengetriebenen ROI im Mittelhirn bei PD-Patienten gefunden ($p < 0.001$, $r = 0.46$). Longitudinalanalysen bei Menschen mit iRBD zeigten eine signifikante Abnahme in der FDG-Aufnahme in der atlasbasierten ROI ($p = 0.021$, $r = 0.55$), wobei individuelle Verlaufsanalysen bei mehr Patienten eine Abnahme als eine Zunahme in beiden ROIs ergaben. Insbesondere die beiden Patienten, die im Verlauf zu PD phänokonvertierten wiesen eine deutliche Abnahme auf.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Hypometabolismus im Mittelhirn bereits vor Phänokonversion bei Menschen mit iRBD nachweisbar ist. Unterschiede zu Gesunden, nicht jedoch zu PD-Patienten, sowie longitudinale Abnahmen der FDG-Aufnahme bei Menschen mit iRBD sprechen dafür, dass der Mittelhirnmetabolismus ein sensitiver Marker neurodegenerativer Prozesse bzw. nigraler Degeneration sein könnte.

Referenzen:

1. Ruppert MC et al. Brain 2020; 143(3):944–959. doi:10.1093/brain/awaa019
2. Ruppert-Junck MC et al. Front Comput. Neurosci. 2024; 18:1328699. doi:10.3389/fncom.2024.1328699
3. Steidel K et al. npj Parkinsons Dis. 2022; 8(1):79. doi:10.1038/s41531-022-00341-8

DGN-WP-275

Veränderungen der zerebrovaskulären Reaktivität bei Patient:innen mit Parkinson-Krankheit

Ylva Besler[1,2], Julia Henkel[1,2], Maximilian Ködderitzsch[1,2], Marta Pokotylo[1,2], Norman Griebner[1,2], Jan Uter[1,2], Norbert Brüggemann[1,2,3], Jannik Prasuhn[1,2,3,4,5]

[1]Sektion für Bewegungsstörungen, Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland, [2]Center for Brain, Behaviour, and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [3]Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [4]Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States, [5]F.M. Kirby Research Center for Functional Brain Imaging, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland, United States

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (PK) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit und wird bis heute ausschließlich klinisch diagnostiziert. Die zugrundeliegende Pathogenese ist dabei nur unvollständig verstanden. In der Literatur sind Zusammenhänge zwischen der PK und vaskulären Erkrankungen gut belegt, weshalb eine veränderte zerebrovaskuläre Reaktivität (ZVR) als relevante Krankheitskomponente in Betracht zu ziehen ist. Die ZVR beschreibt die Fähigkeit der zerebralen Gefäße, auf vasoaktive Reize mit einer Änderung des Blutflusses zu reagieren und gilt damit als indirektes Maß der neurovaskulären Regulationsfähigkeit.

Ziele: Die vorliegende Studie widmet sich der Identifikation möglicher Unterschiede der neurovaskulären Regulation zwischen Proband:innen mit PK und gesunden Kontrollpersonen.

Fragestellung: Unsere Studie befasst sich mit der Frage, ob sich basierend auf BOLD-fMRT-Daten in Motorik-assoziierten Hirnregionen eine veränderte ZVR bei Patient:innen mit PK im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen lässt.

Methoden: BOLD-fMRT-Daten von 63 Proband:innen mit PK und 53 gesunden Kontrollpersonen wurden mit Hilfe der Software CVR-MRICloud analysiert. Hierbei wurden CO_2-assoziierte Fluktuationen indirekt aus den niedrigfrequenten globalen BOLD-Signalen im *resting state* bestimmt, um die ZVR in 22 Hirnregionen zu quantifizieren. Diese umfassen die Basalganglien, den Thalamus, das Klein- und Mittelhirn, den Pons und die Medulla oblongata, sowie Motorik-assoziierte kortikale Areale. Gruppenunterschiede wurden mittels ANCOVA ausgewertet; Pearson-Korrelationen erfassten Zusammenhänge mit klinischen Parametern.

Ergebnisse: In zwei Regionen zeigte sich eine veränderte ZVR bei Proband:innen mit PK: Sie war in der Cauda nuclei caudati (CNC) signifikant niedriger (ZVR PK: 0,657 ± 0,174; ZVR Kontrollprobanden 0,735 ± 0,121; F = 4,4023; p = 0,038) und im Gyrus frontalis inferior (GFR, pars triangularis) signifikant höher (ZVR PK: 0,879 ± 0,137; ZVR Kontrollprobanden 0,848 ± 0,137; F = 4,12; p = 0,043). Eine positive Korrelation zwischen dem MDS-UPDRS-III-Score und einer reduzierten ZVR in der Cauda nuclei caudati wurde sichtbar, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (CNC: Pearson's r = 0,25; df = 58; p = 0,054, GFR: Pearson's r = -0,005, df = 60; p = 0,969).

Schlussfolgerungen: Eine erniedrigte ZVR in der CNC, als primäres Zielgebiet dopaminerger nigrostriataler Projektionen, ist vor dem Hintergrund der für die PK charakteristischen Degeneration dieser Projektionen pathophysiologisch gut erklärbar. Die demgegenüber erhöhte ZVR im GFR als Teil des präfrontalen Kortex erscheint gleichermaßen plausibel, da für dieses Hirnareal im Zuge der dopaminergen Degeneration eine kompensatorische Funktion angenommen wird. Diese Regionsspezifische Veränderungen der ZVR bei Proband:innen mit PK deuten somit darauf hin, dass eine beeinträchtigte neurovaskuläre Regulation zu den Krankheits- und Kompenationsmechanismen der PK beiträgt. Die ZVR könnte daher ein vielversprechendes Ziel für die Entwicklung eines Bildgebungs-Biomarkers bei der PK darstellen.

DGN-WP-287

REM-Schlaf-Verhaltensstörung: Hyposmie und kardiale sympathische Denervierung als Marker zur Selektion von Risikopatienten - Verlaufsdaten

Annette Janzen[1], David Vadasz[1], Martin Henrich[1], Jan Booij[2], Lars Timmermann[1], Mahboubeh Habibi[1], Elisabeth Sittig[1], Fanni Geibl[1], Wolfgang H. Oertel[1]

[1]Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [2]University of Amsterdam Medical Center, Amsterdam, Netherlands

Hintergrund: Die isolierte REM-Schlaf-Verhaltensstörung (engl. iRBD) ist die spezifischste Vorstufe der Parkinson-Krankheit (PK), die Jahre bis Jahrzehnte vor der Manifestation der motorischen Symptome auftritt. Die jährliche Konversionsrate liegt bei 6%, nach 12 Jahren entwickeln 73,5% der iRBD-Patienten entweder eine PK (56%) oder eine Demenz mit Lewy-Körperchen (43% - DLB).[1]

Die meisten iRBD-Patienten befinden sich also im Prodromalstadium einer alpha-Synukleinopathie. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, die PK bzw. DLB im Prodromalstadium zu diagnostizieren und – wenn diese verfügbar ist – mit einer krankheits-modifizierenden Therapie zu behandeln, die das motorische Stadium der PK bzw. DLB verzögern oder bestenfalls verhindern soll. Die Voraussetzung hierfür ist die sichere Diagnose der PK bzw. DLB im Prodromalstadium.

Ziele: In den bereits publizierten 4-Jahres-Daten konnten wir zeigen, dass die Marker „Hyposmie" und „pathologische kardiale MIBG-Untersuchung" mögliche Risikopatienten im Prodromalstadium der PK/DLB identifizieren, bevor ein dopaminerges nigrostriatales Defizit im FP-CIT-SPECT nachweisbar ist.[2] Zudem war eine Progression der Hyposmie in der Gruppe der RBD-Patienten mit pathologischen MIBG nachweisbar.[2] Nun sollen die Verlaufsdaten nach weiteren ~5 Jahren dargestellt werden.

Methoden: Bei 37 RBD-Patienten wurden die Riechfunktion (Sniffin' Sticks), Einschränkungen der Motorik (MDS-UPDRS-III) sowie der Kognition (Montreal Cognitive Assessment) bei der Erstuntersuchung und den jährlichen Verlaufsuntersuchungen erhoben, um eine Konversion zu einer manifesten alpha-Synukleinopathie zu erfassen. Zudem erhielten sie bei Diagnosestellung eine kardiale MIBG-Untersuchung und ein FP-CIT-SPECT.

Ergebnisse: 23/37 RBD-Patienten waren nach Ablauf von ~9 Jahren noch in der Studie. 19/23 (83%) RBD-Patienten hatten zu Beginn der Studie eine pathologische kardiale MIBG-Untersuchung: hiervon entwickelten 13/19 (68,4%) eine manifeste alpha-Synukleinopathie (PK: n=10; DLB: n=3). Bis auf einen Patienten, der eine DLB entwickelte, hatten alle Konvertierten dieser Gruppe ein pathologisches FP-CIT-SPECT bereits bei Diagnosestellung. Von den 6/19 nicht-konvertierten Patienten dieser Gruppe hatten 4/6 ein unauffälliges FP-CIT-SPECT. 4/23 RBD-Patienten hatten zu Beginn der Studie eine normale kardiale MIBG-Untersuchung und ein normales FP-CIT-SPECT: in dieser Gruppe entwickelte ein RBD-Patient mit einer positiven Familienanamnese eine PK im Verlauf. Während alle RBD-Patienten in der Gruppe mit pathologischer kardialer MIBG-Untersuchung eine mindestens moderate Hyposmie bei der Ausgangsuntersuchung (n=16) oder im Verlauf (n=3) hatten, war in der RBD-Gruppe mit normalem MIBG nur bei dem Patienten, der eine PK entwickelte, eine moderate Hyposmie bereits bei der Erstuntersuchung nachweisbar.

Schlussfolgerungen: Die Kombination aus Hyposmie, pathologischer kardialer MIBG-Untersuchung und pathologischem FP-CIT-SPECT identifiziert RBD-Patienten im Prodromalstadium der PK/DLB mit dem höchsten Risiko der Phänokonversion. Hyposmie und pathologische kardiale MIBG-Untersuchung ermöglichen es, Risikopatienten zu finden, auch bevor das FP-CIT-SPECT pathologisch ist.

Referenzen:

1. Postuma RB et al.. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. Brain. 2019 Mar 1;142(3):744-759.

2. Janzen A et al.. Progressive Olfactory Impairment and Cardiac Sympathetic Denervation in REM Sleep Behavior Disorder. J Parkinsons Dis. 2022;12(6):1921-1935.

DGN-WP-295

Selective slowing of pupillary constriction in early Parkinson's disease

Lucas Negri[1], Sophia Bokern[1], Vincent Buffler[1], Bertrand Popa[1], Konrad Geiger[1], Julian Conrad[1]
[1]Heidelberg University, Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Neurologie, Sektion Neurodegeneration, Mannheim, Deutschland

Background: Previous pupillometry studies in Parkinson's disease (PD) have reported heterogeneous results, and it remains unclear how the pupillary light reflex (PLR) is altered in early-stage PD. In particular, it is uncertain whether early PD is associated with a generalized change in PLR timing or with more specific alterations affecting distinct phases of the response.
Objectives: To compare temporal PLR parameters between patients with early PD and healthy controls (HC), with separate assessment of constriction and later recovery timing.
Question: Are constriction and recovery timing of the pupillary light reflex altered in early Parkinson's disease?
Methods: PLR recordings were obtained from 34 patients with early PD (Hoehn and Yahr ≤2) and 30 age- and sex-matched HC using the EyeSeeCam binocular eye-tracking system under standardized ambient lighting conditions. The stimulation paradigm comprised a 10-s prestimulus baseline, a 7.5-s continuous light stimulus, and a 20-s recovery period. After preprocessing, temporal PLR parameters referenced to stimulus onset were extracted, including time to maximal constriction and time to 50% recovery toward baseline. Area under the curve (AUC) was additionally analyzed as a global summary measure of the overall PLR response. Group differences were assessed using Mann-Whitney U tests with false discovery rate correction. To explore potential medication effects, levodopa equivalent daily dose (LEDD) was correlated with PLR parameters in the PD group.
Results: Time to maximal constriction was significantly prolonged in early PD relative to HC (2.92 s [2.31-3.33] vs. 2.40 s [1.70-2.74]; pFDR = 0.011, rank-biserial r = 0.40). In contrast, time to 50% recovery toward baseline did not differ significantly between groups (9.02 s [8.43-9.63] vs. 9.28 s [8.11-10.05]; p = 0.877). AUC also showed no significant group difference. Within the PD group, LEDD was not significantly associated with any PLR parameter.
Conclusions: Early PD appeared to be characterized by delayed early constriction, while recovery timing and overall PLR magnitude remained comparable to HC. This phase-specific pattern suggests that pupillomotor dysfunction in early PD may predominantly involve the initial dynamic component of the light reflex rather than the overall response. PLR dynamics provide an easily accessible non-invasive, quantifiable marker for the non-dopaminergic domain. Future studies will address how these findings correlate with visual symptoms, autonomic function and brainstem nuclei integrity.

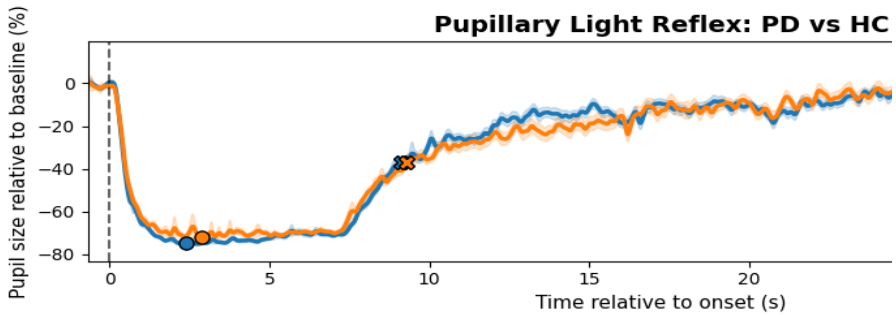


Fig. 1. Group-averaged pupillary light reflex curves in HC (blue) and patients with early PD (orange). Pupil size is shown relative to the prestimulus baseline. Overall response profiles were broadly similar between groups. Circles indicate median time to maximal constriction, and crosses indicate median time to 50% recovery toward baseline.

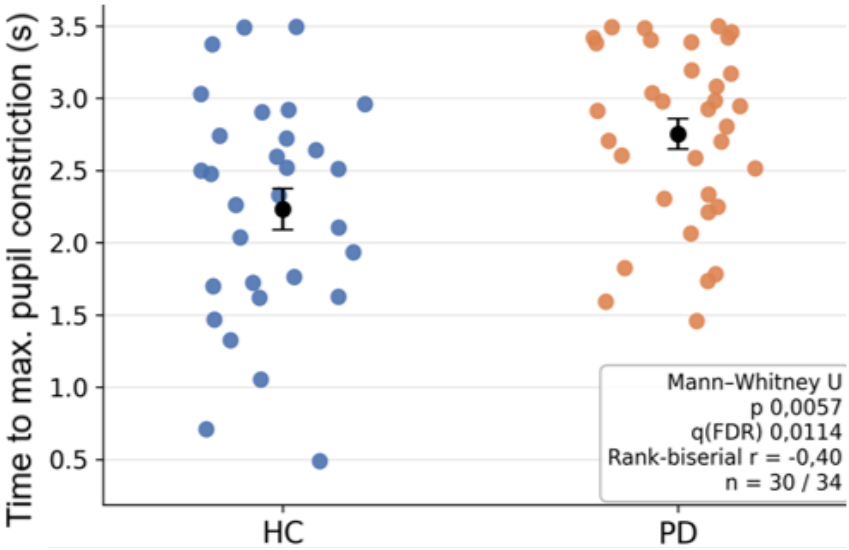


Fig. 2. Time to maximal pupil constriction was significantly prolonged in early PD relative to HC.

DGN-WP-300

Kinetographische Analyse der Gangdynamik unter niederfrequenter, bildgesteuerter tiefer Hirnstimulation bei Patient*innen mit Parkinson-Krankheit

Alexander Calvano[1], Dana Kasten[1], Urs Kleinholdermann[1], Kenan Steidel[1,2], Dilara Bingöl[1], Stefanie Spriewald[1], Lars Timmermann[1,3], David Pedrosa[1,3]

[1]Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [2]Radboud-Universität Nijmegen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, Netherlands, [3]Philipps-Universität Marburg, Center for Mind, Brain and Behaviour, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Gangstörungen im Rahmen einer Parkinson-Krankheit treten häufig auf und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Bisherige Studien legen einen möglichen positiven Effekt einer niederfrequenten Tiefen Hirnstimulation (THS) nahe, jedoch sind Ergebnisse inkonsistent und die ideale Stimulationslokalisation innerhalb des Nucleus subthalamicus (STN) unklar. Die bildgesteuerte Parameterwahl ermöglicht jedoch eine präzise Anpassung des Stimulationsvolumens unter Berücksichtigung individueller neuroanatomischer Strukturen bei Betroffenen.
Ziele: Identifikation der optimalen Stimulationslokalisation für eine niederfrequente Stimulation (85 Hz) innerhalb des STN mittels bildgesteuerter THS in Hinblick auf Gangparameter.
Fragestellung: Verbessert eine niederfrequente, bildgesteuerte THS der assoziativen STN-Subregion die Gangkinematik im Vergleich zur Stimulation der sensomotorischen Subregion?
Methoden: In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie wurden 29 Patient*innen mit Parkinson-Krankheit und chronischer STN-THS eingeschlossen. Ziel war es, zu untersuchen, ob die bildgesteuerte Programmierung von direktionalen Elektroden, die eine niederfrequente Stimulation in Richtung der anterioren assoziativen Subregion (Verum)

lenkt, die Gangkinematik stärker verbessert als eine dorsolaterale Stimulation motorischer STN-Subregionen (Sham). Veränderungen der Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge und Fußanhebung, erfasst durch Ganguntersuchungen mittels inertialer Sensoren, dienten als primäre Endpunkte. Die Effekte der Stimulationsbedingungen wurden mithilfe linearer gemischter Modelle analysiert. Zusätzlich wurden Aktivierungsprofile der stimulierten Faserbahnen kartiert und strukturelle Konnektome auf Basis präoperativer diffusionsgewichteter MRT-Daten sowie subjektspezifischer Parzellierungen grauer und weißer Substanz erstellt.

Ergebnisse: Die bildgestützte Stimulation des assoziativen STN führte im Vergleich zur Stimulation des motorischen STN zu einer nahezu durchgängigen Verbesserung der Gangparameter, einschließlich Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge und Fußanhebung. Die stärksten Effekte zeigten sich beim freien Gehen über zwei Minuten ($P < 0{,}001$). Zwischen den Stimulationsbedingungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen motorischen Symptomkontrolle. Konnektivitätsanalysen zeigten unter Verum-Stimulation eine stärkere Einbindung präfrontaler Areale sowie des ventralen tegmentalen Areals, während die Sham-Stimulation bevorzugt mit dem primär-motorischen Kortex verbunden war.

Schlussfolgerungen: Die bildgesteuerte Anpassung der THS ermöglicht eine funktionell gezielte Modulation innerhalb des STN. Eine niederfrequente Stimulation mit Ausrichtung auf die anteriore assoziative Subregion stellt eine vielversprechende Therapieoption zur Verbesserung von Gangstörungen bei ausgewählten Patient*innen dar.

DGN-WP-315

Räumliche Kopplung Eisen-assoziierter MRT-Parameter mit der dopaminergen Neurotransmission bei der Parkinson-Krankheit

Marta Pokotylo[1,2], Norman Griebner[1,2], Luzian Weske[1], Martin Göttlich[2,3], Jan Uter[1,2,4], Julia Henkel[1,2,4], Norbert Brüggemann[1,2,4], Jannik Prasuhn[1,2,4,5,6]

[1]Sektion Bewegungsstörungen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, [2]Center for Brain, Behavior, and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [3]Institut für Medizinische Psychologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [4]Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States, [6]F.M. Kirby Forschungszentrum für Funktionelle Bildgebung des Gehirns, Kennedy Krieger Institut, Baltimore, Maryland, United States

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (PK) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, deren zentraler pathophysiologischer Mechanismus in der Degeneration des nigrostriatalen Systems und der daraus resultierenden dopaminergen Dysfunktion liegt.[1] Der Verlust dopaminerger Neurone in der *Substantia nigra pars compacta* (SNc) und die nachfolgende Störung der striatalen Dopaminverfügbarkeit stellen die biologisch am besten charakterisierte Grundlage der PK dar. Trotz dieser klar definierten neurochemischen Achse bleibt unzureichend verstanden, inwieweit sich diese dopaminerge Dysfunktion in in-vivo erfassbaren mikrostrukturellen Gewebeveränderungen widerspiegelt. Quantitative MRT-Ansätze, insbesondere die Multi-Parameter-Kartierung (MPM), ermöglichen eine biophysikalisch fundierte Charakterisierung von Gewebeeigenschaften in vivo. Hierbei werden Parameter wie die longitudinale Relaxationsrate (R1), die effektive transversale Relaxationsrate (R2*), die Protonendichte sowie die Magnetisierungstransfersättigung (MTsat) erfasst.[2–5] Demgegenüber erlauben PET-basierte normative Datensätze eine direkte Referenzierung des dopaminergen Systems, einschließlich Rezeptordichte, Transporterverfügbarkeit und Synthesekapazität.

Ziel: Ziel dieser Studie war es, die räumliche Korrelation zwischen PK-assoziierten, mikrostrukturellen Veränderungen im Kontext von PET-Tracer-Referenzkarten zu untersuchen. Verwendet wurden Referenzkarten für die D1- und D2-Rezeptorverteilung, dem Dopamintransporter (DAT) sowie der Dopaminsynthesekapazität, bestimmt mittels 6-[^{18}F]Fluoro-L-DOPA (FDOPA)[6].

Methoden: Unter Verwendung zuvor publizierter, t-Karten zum Vergleich von Patienten mit PK (PmPK, n=68) und gesunden Kontrollen (GK, n=31)[7] führten wir räumliche Korrelationsanalysen mit o.g. Referenzkarten durch. Voxelbasierte Korrelationen wurden, basierend auf den bildgebungsbasierten Atlanten *HybraPD*, *Human Motor Template Area* (HMAT) und *Transcallosal Tractography Template* (TCATT)[8–10], innerhalb der grauen Substanz sowie in 60 neuroanatomischen Regionen berechnet. Für jeden Test berichten wir den Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie p-Werte aus nicht-parametrischen Permutationstests (5.000 Permutationen, p_{perm}).

Ergebnisse: Erhöhte R2*-Werte bei PmPK zeigten konsistente positive Korrelationen (alle $p_{perm} < 0{,}001$) mit dopaminergen Markern in mehreren Regionen. Im Einzelnen bestanden Zusammenhänge mit D1R in der Substantia nigra pars reticulata (SNr; rho = 0,50) und im Gyrus temporalis superior (STG; rho = 0,32), mit D2R in der SNr (rho = 0,42), im STG (rho = 0,31) und in der SNc (rho = 0,25), mit DAT im ventralen Pallidum (rho = 0,51) und im Nucleus subthalamicus (rho = 0,23) sowie mit FDOPA im Nucleus accumbens (NAC; rho = 0,42) und im STG (rho = 0,39). Demgegenüber zeigten sich inverse Zusammenhänge zwischen Markern für Myelin- und makromolekularen Gehalt (R1, MTsat) und beiden dopaminergen Rezeptoren.

Ein erhöhtes R1 korrelierte negativ mit D1R im Globus pallidus externus (rho = −0,35) sowie mit D2R im NAC (rho = −0,48). Für MTsat fanden sich negative Assoziationen mit D1R (rho = −0,47) und D2R (rho = −0,54) im anterioren Thalamuskern. Auch die Protonendichte war wiederholt invers mit der D1-Rezeptorverteilung assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse weisen auf ausgeprägte regionsspezifische Zusammenhänge zwischen MPM-abgeleiteten mikrostrukturellen Biomarkern und der dopaminergen Neurotransmission bei PmPK hin. Insbesondere scheint das Eisen-sensitive R2*-Signal die räumliche Organisation des dopaminergen Systems abzubilden. Demgegenüber zeigen R1 und MTsat überwiegend inverse Assoziationen, was auf eine Überlagerung verschiedener biologischer Prozesse und neuronalen Verlust in dopaminergen Kernregionen hindeutet.

Die negative Korrelation mit der Protonendichte spricht ergänzend für eine verminderte Gewebedichte im Sinne eines neuronalen oder synaptischen Verlusts. Insgesamt deutet die konsistente räumliche Übereinstimmung über mehrere MPM-Parameter hinweg auf gemeinsame, biologisch verknüpfte Mechanismen hin und liefert damit weiterführende Einblicke in die mikrostrukturelle Grundlage dopaminerger Dysfunktion bei PmPK**.**

DGN-WP-316

Assoziation quantitativer MRT-Parameter mit der post-mortem Verteilung von Neurotransmitterrezeptoren bei der Parkinson-Krankheit

Luzian Weske[1], Marta Pokotylo[1,2], Norman Griebner[1,2], Martin Göttlich[2,3], Jan Uter[1,2,4], Julia Henkel[1,2,4], Norbert Brüggemann[1,2,4], Jannik Prasuhn[1,2,4,5,6]

[1]Sektion Bewegungsstörungen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, [2]Center for Brain, Behavior, and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [3]Institut für Medizinische Psychologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [4]Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States, [6]F.M. Kirby Forschungszentrum für Funktionelle Bildgebung des Gehirns, Kennedy Krieger Institut, Baltimore, Maryland, United States

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (PK) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die über den klassischen dopaminergen Zellverlust hinaus durch weitreichende, systemübergreifende Veränderungen der Hirnorganisation gekennzeichnet ist.[1]

Neben der Degeneration nigrostriataler Projektionsbahnen betreffen diese Prozesse multiple Neurotransmittersysteme, darunter cholinerge, serotonerge und glutamaterge Netzwerke, und manifestieren sich in einer ausgeprägten klinischen Heterogenität mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen.[2,3]

Quantitative MRT-Ansätze, insbesondere die Multi-Parameter-Kartierung (MPM), ermöglichen eine biophysikalisch fundierte Charakterisierung von Gewebeeigenschaften. MPM ermöglicht die in-vivo-Erfassung biophysikalischer Gewebeeigenschaften, darunter die longitudinale Relaxationsrate (R1), die effektive transversale Relaxationsrate (R2*), die Protonendichte sowie die Magnetisierungstransfersättigung (MTsat), welche pathophysiologisch-relevante Aspekte wie den Myelin-, Eisen- und Wassergehalt widerspiegeln. Parallel dazu bieten post-mortem Autoradiographie-Daten hochaufgelöste Einblicke in die regionale Verteilung von Neurotransmitterrezeptoren im menschlichen Gehirn. Die systematische Verknüpfung beider Ebenen – mikrostrukturelle in-vivo Bildgebung und post-mortem Referenzkarten – stellt einen vielversprechenden Ansatz dar, um die biologische Bedeutung MRT-basierter Marker besser zu verstehen.[4–7]

Ziele: Wir untersuchten die räumliche Korrelation zwischen PK-assoziierten MPM-abgeleiteten mikrostrukturellen Veränderungen und der Verteilung von fünfzehn autoradiographisch abgeleiteten Neurotransmitter-Karten, einschließlich dopaminerger, serotonerger und glutamaterger Systeme.[8]

Methoden: Wir führten eine räumliche Korrelationsanalyse anhand parzellierter t-Karten durch und verglichen MPM-abgeleitete Werte von Patienten mit PK (PmPK, n=68) mit gesunden Kontrollpersonen (GK, n=31)[9] sowie 15 autoradiographisch abgeleiteten Neurotransmitterrezeptor-Karten. Sowohl die t-Karten als auch die Autoradiographie-Daten wurden mittels Human Connectome Project – *Multimodal Parcellation (HCP-MMP) 1.0*-Atlas in 43 Regionen unterteilt.[10] Für jede Region wurden korrespondierende Werte aus den t-Karten und den Autoradiographie-Daten extrahiert und als Wertepaarungen für die Korrelationsanalysen verwendet. Für jeden der statistischen Tests berichten wir den Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie die mittels False-Discovery-Rate (FDR) korrigierten p-Werte (p_{FDR}). Die p_{FDR}-Werte wurden aus den nominalen p-Werten berechnet.

Ergebnisse: Wir fanden wenige statistisch signifikante räumliche Assoziationen zwischen MPM-abgeleiteten Veränderungen und Neurotransmittersystemen. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen R2* und dem nikotinergen Acetylcholinrezeptor-Subtyp α4β2 ($r = 0{,}39$; $p = 0{,}039$). Demgegenüber bestanden inverse Zusammenhänge zwischen der Protonendichte und dem AMPA-Rezeptor ($r = -0{,}32$; $p = 0{,}042$), muskarinergen M3-Rezeptor ($r = -0{,}37$; $p = 0{,}015$) sowie NMDA-Rezeptor ($r = -0{,}39$; $p = 0{,}017$). Für die MTsat ergaben sich positive Assoziationen mit dem AMPA-Rezeptor ($r = 0{,}50$; $p = 0{,}001$) und dem Kainat-Rezeptor ($r = 0{,}36$; $p = 0{,}020$), während eine negative Assoziation mit dem M3-Rezeptor beobachtet wurde ($r = -0{,}31$; $p = 0{,}048$). Nach Korrektur für multiples Testen blieb ausschließlich die positive Assoziation zwischen MTsat und Kainat-Rezeptordichte signifikant ($r = 0{,}50$; $p = 0{,}001$; $p_{FDR} = 0{,}011$).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse weisen insgesamt auf begrenzte räumliche Übereinstimmungen zwischen MPM-abgeleiteten mikrostrukturellen Veränderungen und autoradiographisch bestimmten Neurotransmitterverteilungen bei PmPK hin. Eine plausible Erklärung hierfür liegt in der vergleichsweisen groben Parzellierung, die feinräumige Zusammenhänge potenziell nivelliert und damit bestehende Assoziationen abschwächen kann. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die verwendeten Autoradiographie-Daten ausschließlich kortikale Areale abbilden und somit zentrale, für die Pathophysiologie der PK besonders relevante Strukturen der tiefen grauen Substanz nicht erfasst werden.

Ungeachtet dessen zeigte sich eine robuste positive Beziehung zwischen erhöhten MTsat-Werten und der Dichte von Kainat-Rezeptoren, was auf einen Zusammenhang zwischen erhaltener struktureller Integrität und glutamaterger Signalverarbeitung hindeutet. Unsere Befunde betonen die prinzipielle Verknüpfbarkeit mikrostruktureller MRT-Marker mit biologischen Organisationsprinzipien.

DGN-WP-317

Divergente Assoziationen serotonerger Rezeptoren mit quantitativen MRT-Veränderungen bei der Parkinson-Krankheit

Norman Griebner[1,2], Marta Pokotylo[1,2], Luzian Weske[1], Martin Göttlich[2,3], Jan Uter[1,2,4], Julia Henkel[1,2,4], Norbert Brüggemann[1,2,4], Jannik Prasuhn[1,2,4,5,6]

[1]Sektion Bewegungsstörungen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, [2]Center for Brain, Behavior, and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [3]Institut für Medizinische Psychologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [4]Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States, [6]F.M. Kirby Forschungszentrum für Funktionelle Bildgebung des Gehirns, Kennedy Krieger Institut, Baltimore, Maryland, United States

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (PK) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, die durch ein breites Spektrum nicht-motorischer Symptome gekennzeichnet ist.[1] Insbesondere affektive und psychiatrische Manifestationen wie Depressionen weisen auf eine relevante Beteiligung serotonerger Neurotransmission hin.[2,3] Quantitative MRT-Verfahren ermöglichen die in vivo-basierte Erfassung biologisch fundierter Gewebeeigenschaften und liefern Marker für zentrale Prozesse neurodegenerativer Veränderungen, darunter Eisenakkumulation, Demyelinisierung und Gewebeverlust.[4–7] Zu den etablierten Parametern zählen die longitudinale Relaxationsrate (R1), die effektive transversale Relaxationsrate (R2*), die Protonendichte sowie die Magnetisierungs-transfersättigung (MTsat).[4–7]
Diese Parameter erlauben somit eine differenzierte Charakterisierung krankheitsbedingter Veränderungen im Gehirn von Patient*innen mit PK (PmPK). Parallel dazu bieten PET-basierte Ansätze die Möglichkeit, serotonerge Neurotransmission auf Ebene einzelner Rezeptorsubtypen und des Serotonintransporters abzubilden. Die Kombination beider Modalitäten eröffnet die Möglichkeit, systematisch zu untersuchen, inwieweit quantitative MRT-Veränderungen mit spezifischen serotonergen Systemen verknüpft sind.
Ziele: Wir untersuchten die räumlichen Assoziationen zwischen PK-assoziierten Veränderungen quantitativer MRT-Parameter und der Verteilung serotonerger Neurotransmittersysteme im Gehirn auf Grundlage von Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-basierten Karten von Serotoninrezeptoren (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT4, 5-HT6) sowie des Serotonintransporters (5-HTT).[8]
Methoden: Unter Verwendung nicht schwellenwertbasierter t-Karten mit MPM-Werten bei Patientinnen und Patienten mit Parkinson-Krankheit (PmPK, n=68) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (GK, n=31)[9] führten wir räumliche Korrelationsanalysen mit sechs PET-basierten Karten serotonerger Rezeptoren und des Serotonintransporters durch (s.o.). Die voxelbasierten Analysen erfolgten innerhalb der grauen Substanz sowie in sechzig kortikalen und subkortikalen Regionen, basierend auf den Atlanten *HybraPD*, *Human Motor Template Area* (HMAT) und *Transcallosal Tract Template* (TCATT)[10–12]. Für jeden statistischen Test berichten wir den Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie den p-Wert aus nicht-parametrischen Permutationstests (n = 5.000; p_{perm}).
Ergebnisse: Der 5-HT6-Rezeptor zeigte im Vergleich zu den übrigen serotonergen PET-Markern konsistent abweichende Assoziationsmuster zu den quantitativen MRT-Parametern über alle untersuchten Regionen hinweg. Insbesondere fanden sich überwiegend negative Korrelationen mit R1, R2* und MTsat, unter anderem in motorischen Arealen wie der prä-supplementär-motorischen Area (preSMA; alle p_{perm} = 0,000, R1: rho = –0,42, R2*: rho = –0,25, MTsat: rho = –0,29) sowie im dorsalen prämotorischen Cortex (PMd; alle p_{perm} = 0,002, R1: rho = –0,39, R2*: rho = –0,12, MTsat: rho = –0,15). Die stärksten Assoziationen zeigten sich im Nucleus habenularis, der durch ein konsistentes Muster positiver Zusammenhänge zwischen R1, Protonendichte und MTsat sowie negativer Assoziationen zwischen R2* und serotonergen Markern charakterisiert war. Darüber hinaus gehörten der Globus pallidus externus und internus (GPe/GPi) zu den Regionen mit den ausgeprägtesten Effekten, wobei sich hier überwiegend negative Assoziationen zwischen R1, R2*, Protonendichte und serotonergen Markern fanden, während für MTsat heterogene Zusammenhänge über die verschiedenen serotonergen Systeme hinweg beobachtet wurden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass serotonerge Neurotransmission bei der PK in rezeptorspezifischer Weise mit quantitativen MRT-Veränderungen assoziiert ist und kein einheitliches Muster aufweist. Besonders auffällig ist die divergente Signatur des 5-HT6-Rezeptors, der sich konsistent von anderen serotonergen Systemen abhebt. Die regionsspezifischen Effekte, insbesondere in Habenula und Pallidum, sprechen für eine funktionelle Heterogenität serotonerger Systeme in der Pathophysiologie der Erkrankung. Insgesamt unterstreichen die Befunde die Relevanz serotonerger Subsysteme und weisen auf deren potenzielle Bedeutung für nicht-motorische Symptome hin.

DGN-WP-349

Wearable monitoring in Parkinson's disease care: interim results from a randomized trial evaluating referral for device-aided therapy

Bo Biering-Soerensen[1], Nikolaj la Cour Karottki[1], Trine Hoermann Thomsen[1]
[1]*University Hospital Copenhagen, Rigshospitalet Glostrup, Movement Disorder and Pain Research Center, Department of Neurology, Copenhagen, Denmark*

Background: Referral for advanced Parkinson's disease therapies often relies on episodic clinic assessments and subjective symptom reporting, which may delay identification of treatment candidates. Continuous wearable monitoring provides objective longitudinal information on motor fluctuations in daily life, but prospective randomized evidence of its clinical utility remains limited.
Objective: To evaluate the feasibility of integrating wearable motor monitoring into routine Parkinson's disease care and its association with referral for device-aided therapy (DAT).
Questions: Whether integrating wearable motor monitoring into routine Parkinson's disease care and its association can support referral for device-aided therapy (DAT).
Methods: PD-DigiCare is a multicenter randomized controlled trial conducted across movement disorder clinics and private neurology practices in Denmark. Patients with Parkinson's disease and motor fluctuations were randomized 1:1 to wearable-supported care or standard care. Participants in the intervention group used a wrist-worn sensor generating continuous estimates of motor states (ON, OFF, dyskinesia) available to clinicians during treatment decisions. The control group received standard care without access to wearable-derived data. The primary endpoint is referral for DAT evaluation during follow-up.
Results: Forty-seven participants were enrolled over 14 months across multiple centers. Seven participants discontinued before 6 months, while all remaining participants completed scheduled study visits. Referral for DAT evaluation occurred in 8/25 (32%) patients in the wearable group and 3/22 (14%) in the control group. Reduced wearable data coverage was observed in 5/25 intervention participants and 10/22 controls.
Conclusions: Integration of wearable motor monitoring into routine Parkinson's disease care was feasible. A higher referral proportion was observed in the wearable group, but definitive conclusions regarding clinical impact require completion of the trial.

DGN-WP-354

Die Region des Krankheitsbeginns definiert spezifische Muster im Verlauf der Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating scale (ALSFRS-R)

Isabelle Buchholz[1], Behnaz Farahi Ghasraboonasr[1], Philip Gremmler[2], Julia Meyer[1], Sophie Dalbert[1], Lena Pantke[1], Dilan Mustu[1], Janina von der Gablentz[1], Robert Steinbach[2], Julian Großkreutz[1,3]

[1]Präzisionsneurologie Neuromuskulärer Erkrankungen, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, [2]Neuromuskuläres Zentrum Jena, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, [3]Cluster for Precision Medicine in Inflammation, Kiel, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive neurodegenerative Krankheit mit multidimensionalem Symptombild. Die Körperregion, in der das erste Symptom auftritt (= Onset-Region), sowie unterschiedliche Geschwindigkeiten der Krankheitsprogression sind u.a. kennzeichnend für den hoch-variablen Verlauf.

Ziele: Diese Arbeit untersuchte Onset-Region-spezifische Eigenschaften der ALS mittels Quantifizierung und Vergleich der Progressionsraten der vier Subskalen (bulbär, zervikal, lumbal, respiratorisch) der revidierten Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale *(*ALSFRS-R). Die Patient:innen wurden neben den Onset-Regionen hierbei auch nach D50-Modell berechneter Krankheitsphase und -aggressivität stratifiziert.

Methoden: Es wurden zwei unabhängige deutsche ALS-Kohorten analysiert: 1. eine monozentrische Kohorte, welche von April 2008 bis Mai 2021 (484 Patient:innen) in Jena, und 2. eine bizentrische Validierungskohorte von 299 Patient:innen, die von Juli 2021 bis Dezember 2025 in Jena und Lübeck betreut wurde.

Follow-Up-Daten dieser Patient:innen wurden anhand von drei Dimensionen eingeteilt:

A. Onset-Region (bulbär, zervikal, lumbal),

B. Gesamt-Krankheitsaggressivität (hoch, intermediär, niedrig) und;

C. Krankheitsphase (I, II, III/IV) nach D50-Modell.

Die Progressionsraten der ALSFRS-R-Subscores (bulbär, feinmotorisch, grobmotorisch, respiratorisch) wurden für jeden Erfassungszeitpunkt berechnet ([*12 – Punktzahl Subscore] / Monate seit Symptombeginn*).

Für die Auswertung wurde ein *generalisiertes lineares gemischtes Modell* (*GLMM*) verwendet, und alters- und geschlechtskorrigierte paarweise Vergleiche der *geschätzten marginalen Mittelwerte*(EMM) nach Bonferroni-Korrektur werden berichtet.

Ergebnisse: In beiden Kohorten zeigte sich, dass die zur Onset-Region passende Progressionsrate des ALSFRS-R-Subscores einen signifikant stärkere Progression als die anderen Subscore-Progressionsraten aufwies. Dies war konsequent in allen drei Krankheitsaggressivitäten über Phase I und II hinweg zu beobachten. In späteren Phasen kam es zu einer Konvergenz der Subscore-Progressionen.

Schlussfolgerungen: Die Körperregion, in der die Krankheit beginnt, scheint einen deutlichen Einfluss auf das Muster der Subscore-spezifischen Progression innerhalb des ALSFRS-R zu zeigen. Dies impliziert, dass weitere Forschung bezüglich Onset-Region-spezifischen Progressions-Modellierungen vor allem in frühen Phasen der Erkrankung notwendig ist.

DGN-WP-375

Divergent trends in the incidence of musician's dystonia among men and women in Germany

André Lee[1], Attila Worlitzsch[1], Johanna Doll-Lee[1,2]
[1]Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin, Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Medizinische Hochschule, Neurologie, Hannover, Deutschland

Background: Musician's Dystonia is a task-specific movement disorder that impairs fine motor control of highly trained movements at the instrument. Most publications report a male-to-female ratio of approximately 80:20. Practice strategies appear to contribute to this discrepancy, while, contrary to previous suppositions, no evidence for a genetic basis for this discrepancy has been found. Unlike non task-specific focal dystonias, which are more prevalent in females, task-specific dystonias in general affect more males. Among musicians with dystonia, the male predominance is particularly pronounced compared to other task-specific dystonias, such as writer's cramp, where the ratio is around 1.5:1 men to women. To date, no long-term follow-up study has been conducted on the incidence of musician's dystonia in Germany, particularly with regard to gender distribution.
Objectives: To provide updated data on the incidence of MD in Germany between 1959 and 2019, with a focus on gender differences and differences between musician's limb dystonia and embouchure dystonia.
Question: How has the incidence of musician's dystonia in Germany evolved between 1959 and 2019, and are there differences between gender and dystonia type?
Methods: Patient records from 1994 to 2020 were reviewed across all German institutes and outpatient clinics specializing in musician care. Data collected included year of diagnosis, type of dystonia (embouchure dystonia versus musician's limb dystonia), and instrument category (keyboard, strings, woodwinds, brass, other).
Results: Overall incidence of MD increased steadily until reaching a peak around 2008, followed by a decline in subsequent years. When differentiating between dystonia type and gender, in embouchure dystonia, incidence in men increased until approximately 2008 and then slightly declined, whereas incidence in women remained consistently low.
In contrast, incidence of limb dystonia initially increased for men and women alike, with an earlier and more pronounced increase in men. Interestingly, since around 2010, incidence in men has decreased, while rates in women have remained relatively stable since the late 1990s. Consequently, the male-to-female ratio in upper-limb dystonia has declined since the 1990s.
Conclusions: The findings indicate that the incidence of MD in Germany has declined since its peak in 2008. This seems to be driven by a reduction in limb dystonia among men, which, in turn may reflect the impact of preventive measures in music universities, as well as changes in gender distribution within professional orchestras.
Notably, the male predominance (approximately 80:20) has decreased since the 1990s, likely at least in parts driven by the decrease of incidence in men. The persistently low proportion of women with embouchure dystonia likely again corresponds to the lower proportion women in brass sections, while the later increase in limb dystonia among women may be due to their growing proportion in string and woodwind sections in orchestras. Further research is needed to monitor incidence after 2020 and to assess and better understand the underlying causes of these developments.

DGN-WP-403

Nicht-motorische Symptome im Langzeitverlauf bei zervikaler Dystonie

Lisa Klingelhoefer[1,2], Carolin Heß[1], Miriam Wienecke[1,3], Heinz Reichmann[1], Hagen B. Huttner[1], Björn Falkenburger[1], Robert Untucht[1,4]

[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland, [2]Klinik für Allgemeine Neurologie und Parkinson-Spezialklinik, KTW Klinik am Tharandter Wald GmbH, Halsbrücke OT Hetzdorf, Deutschland, [3]Fachklinik für Neurologie, Epilepsiezentrum Kleinwachau, Dresden, Deutschland, [4]Neurologische Klinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

Hintergrund: Die zervikale Dystonie (CD) ist die häufigste idiopathische fokale Dystonie des Erwachsenenalters. Nicht-motorische Symptome (NMS) sind bei 95% der Patienten nachweisbar, stehen nicht zwingend mit der motorischen Schwere der Erkrankung im Zusammenhang und haben einen signifikant negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). Der Verlauf der NMS über den Krankheitsverlauf, auch im Zusammenhang mit der Therapie mit Botulinumneurotoxin (BoNT), ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Ziele und Fragestellung: Erfassung von NMS im Langzeitverlauf der Erkrankung und Untersuchung des Zusammenhangs der NMS mit den motorischen Symptomen, der Lebensqualität und der Therapie mit BoNT bei Patienten mit CD.

Methoden: In dieser prospektiven Studie wurden konsekutiv bei Patienten mit einer idiopathischen CD unter Therapie mit BoNT demographische und krankheitsspezifische Daten erhoben sowie basierend auf validierten Fragebögen und Skalen motorische Symptome, NMS und die HRQoL über einen longitudinalen Verlauf mit zwei Untersuchungszeitpunkten, jeweils ≥ 3 Monate nach der letzten BoNT Applikation, erhoben.

Ergebnisse: Von den initial eingeschlossenen 56 Patienten mit CD konnten 43% (N=24) im Langzeitverlauf (mittlerer zeitlicher Untersuchungsabstand 4,94 ± 0,45 Jahre (Minimum 4,09; Maximum 5,62) untersucht werden.

Im Mittel ergab der klinische Gesamteindruck zu beiden Zeitpunkten „mäßig kranke" Patienten (CGI: 4,17±1,17 und 4,25±0,85, p>0,05). Dies korrelierte gut mit der Schwere der motorischen Symptome zum ersten Untersuchungszeitpunkt, während sich diese im longitudinalen Verlauf signifikant verbesserten.

Die Belastung an NMS blieb im Langzeitverlauf stabil (95,8% und 91,7% der CD Patienten mit mindestens einem NMS im DNMSQuest). Die NMS Schlaf, Stigma und Alltagseinschränkungen verbesserten sich, während Depression / Angst, Schmerz, autonome Symptome, Fatigue, sensorische Symptome und Kognition im zeitlichen Verlauf stabil blieben. Die HRQoL verlief stabil gemessen mit dem EQ-5D, während sich eine signifikante Verbesserung mit dem krankheitsspezifischen Messinstrument des CDQ-24 darstellte. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Anzahl an NMS mit der HRQoL (CDQ-24: r=0,64 p<0,001 und r=0,41 p<0,05; EQ-5D VAS: r=-0,66 p<0,001 und r=-0,64 p<0,001). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang der NMS Belastung mit der BoNT Therapiedauer, der BoNT Dosis und der Dauer der therapeutischen Wirksamkeit des BoNT zu beiden Zeitpunkten. Ein direkter Effekt der BoNT Therapie auf die Studienergebnisse kann bei Zeitabständen von im Mittel 13,69 Wochen nach letzter BoNT Applikation zum ersten und 14,79 Wochen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt weitgehend ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerungen: Im longitudinalen Verlauf waren die meisten NMS, der klinische Gesamteindruck und die Lebensqualität der Patienten mit regelmäßig wiederholten BoNT Applikationen nahezu stabil. Hingegen zeigte sich im beobachteten Zeitraum von 5 Jahren eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome und der motorikabhängigen NMS, insbesondere der Stigmatisierung und der Alltagseinschränkungen. Bei weitgehenden Ausschluss eines akuten Wirkeffektes ist ein kumulativer Effekt der Therapie mit BoNT zu diskutieren.

DGN-WP-413

Characteristics of Cortical Beta Bursts in Parkinson's disease

Laura Witt[1], Lijiao Chen[1], Shenghong He[2,3], Alek Pogosyan[2,3], Lars Timmermann[1,4], Huiling Tan[2,3], David Pedrosa[1,4], Philipp A. Loehrer[1,2,3]

[1]Department of Neurology, Marburg University, Marburg, Germany, [2]Brain Network Dynamics Unit, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, [3]Medical Research Council Centre of Research Excellence in Restorative Neural Dynamics, Oxford, United Kingdom, [4]Center for Mind, Brain and Behavior (CMBB), Marburg, Germany

Background: Beta bursts (BB) are transient increases in oscillations in the β-band, which play an important role in the control of motor and cognitive functions. In Parkinson's disease (PD), BB occur more frequently in subcortical regions such as the subthalamic nucleus or the pallidum than in healthy controls and show increased duration and amplitude. Furthermore, subcortical BB show frequency-specific dynamics – with distinct patterns in the low and high beta band – and correlate with motor symptoms of PD. At the cortical level, however, BB are less well understood and results vary widely between studies. Therefore, further studies are needed to understand the relationship between cortical BB and the pathophysiology of PD.

Objectives:

1. Analysis of BB in the low (13–22 Hz) and high β-band (23–35 Hz) in the regions of the cortical motor network in patients with PD and healthy controls.
2. Investigate if BB of different durations are suitable to differentiate between groups.

Question: Do patients with PD exhibit changes in brain activity within the cortical motor network in the low and high β-band across different burst durations?

Methods: Fifteen patients with PD and 13 healthy controls (HC) underwent MRI and 128-channel EEG recordings at rest, before and after levodopa intake. Source reconstruction was used to extract signals from motor network regions (M1, SMA, lPM, DLPFC). BB were defined by applying a threshold method with the 50th, 60th, 70th, 75th and 80th percentiles of the overall amplitude distribution. Further, bursts were sorted by duration. Statistical group analyses were performed on BB of all lengths and BB of each duration bin.

Results: Preliminary results show that patients with PD OFF medication had lower burst rates compared to HC (p=.028), with a trend toward lower rates compared to the ON medication state (p=.085). No difference in burst rate was observed between HC and PD patients ON medication (p=.358). After medication intake, patients with PD also showed longer BB duration compared to HC (p=.035).

Results of BB of different durations are still pending.

Conclusions: These results suggest that cortical motor network BB occurrence is reduced in patients OFF medication, contrary to findings in subcortical regions. Furthermore, levodopa therapy prolonged burst duration compared to HC. Cortical motor network burst rate should therefore be further explored as a potential marker of PD.

DGN-WP-414

Restless Legs Symptoms in Parkinson's Disease: a phenomenon beyond loss of striatal dopamine?

Anna Sauerbier[1], Qasem Al-Keldi[1], Daniele Urso[2], Valentina Leta[3], Alexandra Rizos[4], Taylan Kuzu[1], Ulrike Lambotte[1], Haidar Dafsari[1], Gereon R. Fink[1,5], Claudia Trenkwalder[6], Thilo van Eimeren[1], K. Ray Chaudhuri[7,8], Stefanie T. Jost[1]
[1]University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, Cologne, Germany, [2]Center for Neurodegenerative Diseases and the Aging Brain, University of Bari ‚Aldo Moro,' „Pia Fondazione Cardinale G. Panico", Tricase, Italy, [3]Parkinson and Movement Disorders Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Department of Clinical Neurosciences, Milan, Italy, [4]Parkinson Centre of Excellence, King's College Hospital, London, United Kingdom, [5]Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Centre Juelich, Juelich, Germany, [6]Paracelsus-Elena Hospital, Center for Parkinson and Movement Disorders, Kassel, Germany, [7]Parkinson's Centre of Excellence, Kings College Hospital, Dubai, United Arab Emirates, [8]Dementech Neuroscience Academic Centre, London, United Kingdom

Background: Restless Legs Syndrome (RLS) is a frequent problem in patients with Parkinson's disease (PD), but the underlying mechanisms remain unclear. In particular, progressive striatal dopaminergic depletion has been proposed as a potential contributing factor. Alternatively, fluctuating levels of dopaminergic stimulation may precipitate RLS.
Objectives: This study investigated the association between dopaminergic depletion, as quantified by DAT-SPECT and RLS symptoms in PD, and examined the influence of disease duration, levodopa equivalent daily dose (LEDD), and fluctuations.
Methods: In this cross-sectional analysis, we included patients with PD from the Non-motor International Longitudinal Study (NILS) cohort with available DAT-SPECT. RLS symptoms were assessed using item 6 (urge to move the legs) of the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). Dopaminergic medication was assessed using the LEDD, and motor impairment using the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Motor Scale (SCOPA-Motor). Dopaminergic degeneration was quantified using DAT-SPECT measures of striatal, putaminal, and caudate uptake. Linear mixed models with hemisphere as a within-group variable were used to assess associations among DAT-SPECT measures, clinical variables (disease duration, motor fluctuations, and LEDD), and NMSS item 6 scores. All predictors were entered simultaneously into a single model. Interaction terms were included to investigate potential moderating effects on the association between DAT-SPECT measures and RLS symptoms.
Results: 79 patients with PD were included in the analysis (72.2% male, mean disease duration 2.4 ± 2.9 years). The mean LEDD was 265.0 ± 404.8 mg, and the mean SCOPA-Motor examination score was 10.9 ± 5.0, indicating predominantly mild to moderate motor impairment. Overall, 31 patients (39.2%) reported RLS symptoms, and 24.4% at least mild motor fluctuations.
In linear mixed models, no significant main effects of DAT-SPECT measures, disease duration, or LEDD on RLS symptoms were observed. In contrast, motor fluctuations were associated with higher NMSS item 6 scores ($p \leq 0.018$). Furthermore, we observed significant interactions between DAT-SPECT measures and disease duration for striatal ($p = 0.014$), putaminal ($p = 0.044$), and caudate uptake ($p = 0.004$). These findings indicate that the association between dopaminergic degeneration and RLS symptoms becomes more pronounced with increasing disease duration.
Conclusions: Our results suggest that PD-RLS symptoms are not primarily driven by dopaminergic depletion *per se*. Instead, the data suggest that the impact of dopaminergic degeneration on PD-RLS symptoms depends on disease progression. Motor fluctuations were associated with greater RLS burden, suggesting an additional role for dopaminergic stimulation in PD-RLS onset. These findings support a model in which both disease progression and dynamic dopaminergic dysfunction contribute to the emergence of RLS in PD.

DGN-WP-417

Association of Caudate Dopamine Depletion with Nocturia and Daytime Dozing in Parkinson's Disease

Taylan Kuzu[1], Daniele Urso[2], Valentina Leta[3], Alexandra Rizos[4], Haidar Dafsari[1], Gereon R. Fink[1,5], Thilo van Eimeren[1,6], K. Ray Chaudhuri[7,8], Stefanie T. Jost[1], Anna Sauerbier[1]

[1]Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Department of Neurology, Cologne, Germany, [2]Center for Neurodegenerative Diseases and the Aging Brain, University of Bari 'Aldo Moro', Department of Clinical Research in Neurology, Bari, Italy, [3]Department of Clinical Neurosciences, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico „Carlo Besta", Parkinson and Movement Disorders Unit, Milan, Italy, [4]Parkinson's Foundation Center of Excellence, King's College Hospital, London, United Kingdom, [5]Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Juelich, Juelich, Germany, [6]Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Department of Nuclear Medicine, Cologne, Germany, [7]Dementech Neuroscience Academic Centre, London, United Kingdom, [8]Parkinson's Centre of Excellence, Kings College Hospital, Dubai, United Arab Emirates

Background: Sleep disturbances in Parkinson' s disease are notably heterogeneous, encompassing a broad range of symptoms including insomnia, nocturnal restlessness, nocturia, daytime dozing, and REM sleep behavior disorder that likely reflect distinct underlying pathophysiological mechanisms. While the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra is the established primary driver of motor impairment, the correlates underlying specific sleep domains remain poorly defined. Recent research links dopaminergic depletion to overall sleep disturbances but does not differentiate between the individual symptom domains that constitute these disturbances.

Aims: This study aimed to investigate the associations between regional dopaminergic depletion in the putamen and caudate, as quantified by DAT-SPECT, and discrete sleep domains in PD. Moreover, we aimed to explicitly evaluate the influence of disease duration on these associations.

Methods: In this cross-sectional analysis, we included patients with PD from the Non-motor International Longitudinal Study (NILS) cohort to quantify dopaminergic degeneration via DAT-SPECT in the putamen and caudate nucleus. Subjective sleep symptoms were assessed using the Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), with the 15 items aggregated into eight clinically relevant domains: overall sleep quality, insomnia, nocturnal restlessness, nocturnal psychosis, nocturia, nocturnal motor symptoms, sleep refreshment, and daytime dozing. Linear mixed models (LMMs) with hemisphere as a repeated-measures factor were used to predict sleep domain scores based on regional dopaminergic uptake.

Models were calculated with and without adjusting for disease duration. P-values from independent regional models were corrected using the Benjamini-Hochberg False Discovery Rate (FDR). To statistically isolate the regional drivers, hierarchical models that simultaneously included both caudate and putaminal uptake were calculated.

Results: 76 PD patients (mean age 62.8 ± 12.3 years; 54 male, mean disease duration was 2.4 ± 2.9 years) were included. In linear mixed models, lower dopaminergic uptake in the caudate nucleus was significantly associated with higher scores (greater symptom severity) for nocturia ($\beta = -12.59$, $p = 0.014$, FDR-corrected) and daytime dozing ($\beta = -18.38$, $p = 0.014$, FDR-corrected), whereas isolated putaminal uptake did not survive FDR correction.

In the combined models contrasting the putamen and caudate nucleus directly, only the caudate nucleus demonstrated a significant independent association with both nocturia ($\beta = -20.40$, $p = 0.003$) and daytime dozing ($\beta = -28.50$, $p = 0.006$), while the putamen provided no unique variance ($p > 0.16$). This association with the caudate nucleus persisted regardless of disease duration.

Conclusions: Specific sleep-related non-motor symptoms in PD, namely nocturia and daytime dozing, may be selectively driven by dopaminergic depletion in the caudate nucleus, but not the putamen, regardless of disease duration. These findings emphasize the necessity of regional topographical imaging to unravel the distinct networks underlying the different aspects of the PD sleep phenotype.

DGN-WP-420

Probabilistic Mapping of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease and Essential Tremor: Towards Symptom-Specific Stimulation Targets for Automated DBS Programming

Johanna Einhaus[1], Till Dembek[1], Jan Niklas Petry-Schmelzer[1], Christina van der Linden[1], Charlotte Schedlich-Teufer[1], Simon Herstell[1], Hannah Jergas[1], Joshua Strelow[1], Gereon R. Fink[1,2], Andreas Horn[3,4,5], Veerle Visser-Vandewalle[6], Michael Barbe[1]

[1]University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, Cologne, Germany, [2]Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research-Centre Juelich, Juelich, Germany, [3]Center for Brain Circuit Therapeutics, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States, [4]Institute for Network Stimulation, Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University Hospital Cologne, Cologne, Germany, [5]Department of Neurosurgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States, [6]University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Cologne, Germany

Background: Voxel-wise probabilistic DBS mapping, which correlates clinical DBS outcomes with the estimated location of stimulation, has emerged as a powerful approach to investigate the neuroanatomical origins of different DBS effects and to guide DBS programming. The recently introduced Illumina 3D™ platform (Boston Scientific) enables automated parameter selection based on three-dimensional target volumes. However, so far, no clinically-derived target volumes such as hot- or coldspots of clinical effects have been implemented.

Objectives: To define robust, symptom-specific, neuroanatomical hot- and coldspots in subjects with Parkinson's disease and deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) as well as in subjects with essential tremor and DBS of the ventral intermediate nucleus and the posterior subthalamic area (VIM/PSA) which can serve as input structures for clinically available, automatic DBS programming devices.

Question: How can symptom-specific neuroanatomical hotspots be used to improve the accuracy and effectiveness of automated DBS programming in patients with Parkinson's disease and essential tremor?

Methods: We utilized a variety of retrospective datasets available at our center which consisted of over 1.500 individual DBS settings. The data originated from previous prospective DBS trials, monopolar reviews conducted during clinical care, and as well as an ongoing longitudinal DBS database. Stimulation locations were reconstructed via Lead-DBS while stimulation was estimated using OSS-DBS and a sigmoid activation probability model. Voxel-wise statistics were employed to detect hot- and coldspots for different motor symptoms such as akinesia, rigidity, and tremor. Leave-one-out cross-validation and permutation statistics were used to ensure hot-/coldspot robustness.

Results: Reproducing previous findings, we observed symptom specific improvement in akinetic-rigid symptoms localized in relation to the posterodorsal STN. Tremor-related hotspots were identified outside of and medial to the STN, extending into the PSA. As a proof-of-concept, hotspots were integrated into Illumina 3D and used for automatized DBS parameter suggestions.

Conclusions: Our study provides robust, symptom-specific target volumes based on a combined dataset of over 1500 stimulation settings which can be integrated into clinically- available software to guide DBS programming. A prospective, randomized, double-blind, crossover trial employing these hotspots will now be conducted to investigate their clinical use.

DGN-WP-421

Multisystematrophie ohne autonome Dysfunktion: Phänotypisierung einer autopsie-bestätigten Kohorte

Ida Wilkens[1], Sarah Bebermeier[2], Johanne Heine[3], Viktoria Ruf[4], Yaroslau Compta[5], Laura Molina Porcel[6], Claire Troakes[7], Albert Vamanu[7], Sophia Downes[7], David Irwin[8], Jesse Cohen[9], Edward B. Lee[10], Christer F. Nilson[11], Elisabet Englund[12], Mojtaba Nemati[1], Sabrina Katzdobler[1], Johannes Levin[13], Alexander Maximilian Bernhardt[13], Alex Pantelyat[14], Joseph Seemiller[14], Josh van Swieten[15], Elise Dopper[15], Annemieke Rozenmuller[16], Gabor Kovacs[17], Nathaniel Bendahan[18], Anthony E. Lang[18], Jochen Herms[4], Günter U. Höglinger[1], Franziska Hopfner[1]

[1]LMU Klinikum München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [2]Leibniz Universität Hannover, Abteilung für Pädagogische Psychologie, Hannover, Deutschland, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland, [4]LMU Klinikum München, Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, München, Deutschland, [5]Hospital Clínic de Barcelona, Parkinson's disease and Movement Disorders Unit, Neurology Service, Barcelona, Spain, [6]Hospital Clínic de Barcelona, Alzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders Unit, Neurology Service, Institute of Neurosciences, Barcelona, Spain, [7]King's College London, Basic and Clinical Neuroscience Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, London, United Kingdom, [8]University of Pennsylvania, Department of Neurology, Pennsylvania, United States, [9]University of Florida, Department of Neurology, Florida, United States, [10]University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Center for Neurodegenerative Disease Research, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Institute on Aging, Pennsylvania, United States, [11]Lund University, Department of Clinical Sciences, Division of Neurology, Lund, Sweden, [12]Lund University, Department of Clinical Sciences, Division of Pathology, Lund, Sweden, [13]LMU Klinik, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [14]Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Neurology, Baltimore, United States, [15]Erasmus Medical Centre, Department of Neurology, Rotterdam, Netherlands, [16]Amsterdam UMC, Department of Pathology, Amsterdam, Netherlands, [17]University Health Network, Laboratory Medicine Program and Krembil Brain Institute, Toronto, Canada, [18]University Health Network and the University of Toronto, Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease and the Rossy Progressive Supranuclear Palsy Centre, Division of Neurology, Toronto, Canada

Hintergrund: Die Multisystematrophie (MSA) ist eine seltene, progrediente neurodegenerative Erkrankung, deren neuropathologisches Kennzeichen gliale zytoplasmatische Einschlüsse (GCIs) sind, die das fehlgefaltete Protein alpha Synuclein enthalten. Die Ablagerung dieser CGIs führt zur Degeneration insbesondere des strionigralen, cerebellären und autonomen zentralen Nervensystems. Hieraus resultiert klinisch ein variables Spektrum der Hauptsymptome Parkinsomismus, cerebellärem Syndrom und autonomer Dysfunktion manifestiert. Aufgrund der vielfältigen klinischen Manifestationen bleibt die klinische Diagnosestellung der MSA eine Herausforderung unf Fehldiagnosen sind häufig. Eine Charakterisierung seltener Phänotypen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung schwierig.
Die 2022 publizierten Kriterien der Movement Disorder Society (MDS) erlauben erstmals die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen MSA auch ohne den Nachweis einer Dysautonomie. Zuvor wurden Patienten mit isolierter motorischer Symptomatik häufig nicht erfasst, obwohl sie neuropathologisch als MSA bestätigt werden konnten.
Ziele: Untersuchung der Häufigkeit, klinischen Charakteristika und des Krankheitsverlaufs von MSA-PatientInnen ohne autonome Dysfunktion, sowie Vergleich mit PatientInnen mit autonomer Beteiligung.
Fragestellung:
1. Wie häufig manoifestiert sich die MSA initial mit rein motorischer Symptomatik ohne Dysautonomie?
2. Unterscheidet sich der Krankheitsverlauf zwischen Betroffenen mit und ohne autonome Dysfunktion?
3. Bestehen Unterschiede im Krankheitsprogress abhängig vom initialen Symptomkomplex?
Methoden: Es wurde eine retrospektive multizentrische Kohorte von neuropathologisch gesicherten MSA-Fällen aus acht international kooperierenden Hirnbanken (Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; King's College, London, UK; Lund University, Lund, Sweden; Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; Hospital Clinic-August Pi

i Sunyer Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain; Johns Hopkins University, Baltimore, MD; University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; University of Toronto, Toronto, ON, Canada) analysiert. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit ausreichender longitudinaler klinischer Dokumentation. Die Datenerhebung erfolgte standardisiert anhand der 2022 MDS-MSA-Kriterien.
Die PatientInnen wurden entsprechend ihres initialen Symptomkomplexes in drei Gruppen eingeteilt: Autonome Dysfunktion (A), Parkinsonismus (P) und cerebelläres Syndrom (C). Der Krankheitsverlauf wurde anhand des Auftretens zusätzlicher Symptomkomplexe sowie der Zeitintervalle bis zum zweiten und dritten Symptom bewertet. Die Subgruppe ohne Dysautonomie wurde mit gematchten PatientInnen mit autonomer Beteiligung verglichen.
Ergebnisse: Jahre; 44 % weiblich). Bei Krankheitsbeginn zeigten 58 % der Kohorte keine Dysautonomie.
PatientInnen mit zerebellärem Beginn entwickelten schneller eine multisystemische Beteiligung als PatientInnen mit Parkinsonismus als erstes Syndrom (Zeit bis zum zweiten Symptom: 2,0 vs. 3,4 Jahre). Insgesamt entwickelten 51 % im Verlauf alle drei Symptomkomplexe.
Zwölf PatientInnen (9 %) blieben während des gesamten Krankheitsverlaufs ohne autonome Dysfunktion. Im Vergleich zur gematchten Subgruppe mit autonomer Symptomatik zeigten diese eine signifikant längere Krankheitsdauer (8,1 ± 2,1 vs. 6,3 ± 2,6 Jahre; p = 0,035).
Schlussfolgerungen: Ein relevanter Anteil der MSA-PatientInnen zeigt initial keine dysautonome Symptomatik. Eine Subgruppe scheint langfristig einen Phänotyp mit rein motorischer Symptomatik zu zeigen und weist eine längere Krankheitsdauer auf, was auf einen potenziell langsameren Krankheitsverlauf dieser hinweist.
Die Studie unterstreicht die Relevanz der Phänotypisierung seltener Subgruppen der MSA bei einem insgesamt weitgefächertem Manifestationsspektrum. Diese Ergebnisse unterstützen die erweiterten MDS-Kriterien und unterstreichen die Notwendigkeit, PatientInnen mit motor-only MSA in zukünftige klinische und epidemiologische Studien einzubeziehen.

DGN-WP-453

The impact of subthalamic deep brain stimulation on stigma in Parkinson's disease

Luisa Birlin[1], Simon Herstell[1], Vasilija Stopic[1], Stefanie T. Jost[1], Gereon R. Fink[1,2], Haidar Dafsari[1], Veerle Visser-Vandewalle[3], Doreen Gruber[4,5,6], Georg Ebersbach[4], Michael Barbe[1], Anna Sauerbier[1]
[1]University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, Cologne, Germany, [2]Cognitive Neuroscience Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Juelich, Juelich, Germany, [3]University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Cologne, Germany, [4]Movement Disorders Hospital, Kliniken Beelitz GmbH, Beelitz-Heilstätten, Germany, [5]Otto-von-Guericke University Magdeburg, Department of Neurology, Magdeburg, Germany, [6]Medical Faculty, Health and Medical University Potsdam, Potsdam, Germany

Background: Stigma is a significant yet underrecognized burden in Parkinson's disease (PD). Subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) improves motor and non-motor symptoms in PD, but its effect on stigma remains poorly understood. The recently developed PDStigmaQuestionnaire (PDStigmaQuest) now enables a holistic assessment of stigma in PD.
Aims: This study investigated the impact of STN-DBS on stigma in PD at short-term follow-up and identified clinical factors associated with improved stigma.
Methods: This was a prospective, observational, multicentre study including PD patients undergoing STN-DBS. Stigma was evaluated using the PDStigmaQuest. Clinical assessments included levodopa equivalent daily dose (LEDD), Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS) domains 1–8 and items 27,29,30 (pain related to antiparkinson medication, weight change, excessive sweating), MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) parts II (Motor Experiences of Daily Living) and III (Motor Examination), the Voice Handicap Index (VHI), and the Parkinson's Disease

Questionnaire (PDQ-39). Longitudinal outcome changes were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test. Change scores (follow-up minus baseline) were calculated, and Spearman correlation analyses were performed to identify clinical variables significantly associated with changes in stigma scores.

Results: 70 patients with PD (mean age 62.5 years, mean disease duration 8.7 years, median Hoehn and Yahr stadium 2 (range 1 to 4) were assessed at baseline and at a mean follow-up of 8.4 months postoperatively. Stigma scores significantly improved following DBS compared to baseline ($p < 0.001$), decreasing from a mean of 14.6 before surgery to 9.9 at follow-up. Correlations with stigma reduction were the strongest with subjective voice impairment ($rs = 0.76$, $p < 0.001$), followed by improvement in NMSS domain attention/ memory ($rs = 0.43$, $p < 0.001$), enhanced quality of life ($rs = 0.34$, $p = 0.005$) and improvements in NMSS domain mood ($rs = 0.25$, $p = 0.036$) as well as in item excessive sweating ($rs = 0.25$, $p = 0.037$). In contrast, changes in motor symptom burden (MDS-UPDRS II and III) did not correlate significantly with changes in stigma.

Conclusions: Our study provides evidence that STN-DBS leads to a significant reduction in stigma postoperatively. Notably, this reduction is associated with a significant improvement in quality of life. To our knowledge, this is the first report demonstrating that stigma improvement after DBS is driven mainly by subjective voice improvement, as well as non-motor symptoms — in particular, neuropsychiatric symptoms and autonomic dysfunction — but not by motor symptoms.

DGN-WP-512

Hemichorea bei Hyperglykämie: Diabetische Striatopathie als wichtige Differenzialdiagnose zur intrazerebralen Blutung

Ronja Geller[1], Dr. Med. Jan Molder[1], Holger Schmidt[1]
[1]*Elbe Kliniken Stade, Neurologie, Stade, Deutschland*

Die diabetische Striatopathie ist eine seltene neurologische Komplikation schwerer Hyperglykämien und manifestiert sich typischerweise durch hemichoreaiforme Bewegungsstörungen in Kombination mit charakteristischen T1-gewichteten Hyperintensitäten der Basalganglien. Da das Bild der kranialen CT-Diagnostik einer intrazerebralen Blutung ähneln kann, stellt sie eine relevante Differentialdiagnose im akutneurologischen Setting dar. Ein 71-jähriger Patient mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 stellte sich nach sechsmonatiger Therapiepause mit einer schweren hyperglykämen Entgleisung vor (Blutglukose 700 mg/dl, HbA1c 16 %).

Nach internistischer Aufnahme und Einleitung der Blutzuckerkorrektur traten noch am selben Tag eine faziale Parese links sowie dystone unwillkürliche Bewegungen der rechten Körperhälfte auf. Im kranialen CT zeigte sich eine leichte Hyperdensität im Stammganglienbereich links, sodass initial der Verdacht auf eine subakute Blutung bestand und die Verlegung auf die Stroke Unit erfolgte.

Die weiterführende MRT-Diagnostik ergab am Folgetag eine T1-gewichtete Hyperintensität der linken Basalganglien im Sinne einer diabetischen Striatopathie sowie einen frischen lakunären Infarkt der kontralateralen Seite. Die hemichoreatiforme Symptomatik ließ sich so der diabetischen Striatopathie, die faziale Parese dem lakunären Infarkt zuordnen.

Unter intensivierter Antidiabetischer Therapie kam es zu einer raschen metabolischen Stabilisierung, und die Bewegungsstörung bildete sich bis zur Entlassung nahezu vollständig zurück.

Der Fall zeigt, dass die diabetische Striatopathie im akutneurologischen Alltag eine wichtige Differenzialdiagnose darstellt und konsequenter Stoffwechselkorrektur eine gute Prognose aufweist. Gleichzeitig unterstreicht der zusätzliche lakunäre Infarkt das erhöhte vaskuläre Risiko bei schwer entgleistem Diabetes mellitus und verdeutlicht die klinischen Konsequenzen einer prolongierten Non-Adhärenz.

DGN-WP-521

Wer mehr weiß, sieht mehr – eine retrospektive Querschnittsanalyse von 11 Jahren ambulanter Daten (2014–2025) zur Prävalenz funktioneller Bewegungsstörungen

Marlene Topka[1], Mortimer Svec[1], Tobias Mantel[1], Maike Hagemeier[1], Dominik Pürner[1], Nicolas Schumacher[1], Andreas Dinkel[2], Silke Zwirner[1], Bernhard Haslinger[1]

[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie, TUM Universitätsklinikum, München, Deutschland, [2]Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, TUM Universitätsklinikum, München, Deutschland

Hintergrund: Funktionelle Bewegungsstörungen (FMD) stellen eine häufige und klinisch relevante Untergruppe von Bewegungsstörungen in der tertiären Versorgung dar. Trotz zunehmender Bedeutung positiver diagnostischer Kriterien ist ihre Prävalenz im ambulanten Routinebetrieb bislang unzureichend charakterisiert. Es ist anzunehmen, dass die Diagnosestellung maßgeblich von der klinischen Aufmerksamkeit und Erfahrung der Behandelnden abhängt, was sowohl zu einer Unterdiagnostizierung als auch zu Verzögerungen in Diagnosestellung und Therapie führen kann.

Ziel/Fragestellung: Ziel dieser retrospektiven Querschnittsstudie war die Untersuchung der langfristigen Prävalenz funktioneller Bewegungsstörungen in einer universitären Ambulanz für Bewegungsstörungen mit Schwerpunkt auf die Entwicklung des Anteils der FMD-Fallzahlen angesichts steigender Awareness und zunehmender Verbreitung diagnostischer Positivkriterien.

Methoden: Im klinikweiten digitalen Informationssystem (SAP, PKIS) wurden alle Patientenvorstellungen in der Ambulanz für „Bewegungsstörungen und Botulinumtoxin" für den Zeitraum 2014–2025 extrahiert. Die gestellten Diagnosen wurden nach Bewegungsstörungsdiagnosen gefiltert und anhand eines hierarchischen Schemas in sich ausschließende Kategorien unterteilt: funktionelle Bewegungsstörungen (inklusive Nennung als Differenzialdiagnose), orofaziale Dystonie/Blepharospasmus, Fazialisspasmen, Dystonie/Torticollis sowie Sonstige (einschließlich medikamentös-induzierter und generalisierter Formen).

Andere Diagnosen (z.B. spastische Hemiparese, Motoneuronerkrankungen) wurden ausgeschlossen. Pro Patientenjahr wurde ausschließlich die meistgenannte bzw. bei Zusatz DD funktionell die FMD-Diagnose berücksichtigt, sodass im Fall von Mehrvorstellungen jeder Patient pro Jahr nur einmal in die Analyse einging. Zudem wurden manuell in den vorhandenen Aufzeichnungen diagnostisch relevante klinische Zeichen bzw. anamnestische Merkmale systematisch identifiziert. Die jährlichen Proportionen an FMD, zeitliche Trends sowie Häufigkeiten klinischer bzw. anamnestischer Charakteristika wurden mittels R (Version 4.5.3) analysiert und visualisiert.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum von 11 Jahren wurden insgesamt 1725 Patienten erfasst, bei 1057 (61,3 %) wurde eine der definierten Diagnosen gestellt. Insgesamt erhielten 55 Patienten (3,2 %) die Diagnose einer funktionellen Bewegungsstörung (Haupt- oder Differenzialdiagnose). In 11 dieser Fälle (20 %) wurde eine funktionelle Genese im Verlauf retrospektiv anhand klinischer Zeichen oder anamnestischer Hinweise im Sinne einer Ausschlussdiagnose angenommen. Der jährliche Anteil funktioneller Bewegungsstörungen nahm über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich zu (2014: n=2, 0,55 % vs. 2025: n=28, 6,1 %). Innerhalb der Gruppe mit FMD-Hauptdiagnose wurde eine funktionelle Genese am häufigsten bei Patienten mit „dystonen" Fehlhaltungen vermutet (n=9, 40,9 %), gefolgt von Störungen der mimischen Muskulatur (n=5, 22,7 %) sowie Tremor von Kopf oder Extremitäten (n=4, 18,2 %). Die Diagnosestellung basierte überwiegend auf Variabilität (n=17, 77,3 %), Ablenkbarkeit (n=14, 59,1 %) und/oder anatomisch-klinischer Inkongruenz (n=12, 54,5 %), häufig im Zusammenhang mit dem Vorliegen rezenter psychologischer Stressoren (n=14, 40 %).

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Langzeitdaten zeigen eine zunehmende Identifikation funktioneller Bewegungsstörungen im klinischen Alltag und reflektieren den Wandel hin zu einer positiven Diagnosestellung. Dies unterstreicht die Bedeutung klar definierter diagnostischer Kriterien zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit, zur gezielten Therapieplanung und zur Vermeidung unnötiger Behandlungen.

DGN-WP-548

Liquor-Metabolomik bei Progressiver supranukleärer Blickparese: Assoziationen mit klinischen Parametern

Lan Ye[1], Gül Deniz Efe[1], Florian Wegner[1], Matthias Höllerhage[1], Sven Schuchardt[2], Martin Klietz[1]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine seltenes, rasch progredientes neurodegeneratives atypischen Parkinson-Syndrome. Trotz charakteristischer Ablagerungen von hyperphosphoryliertem 4R-Tau fehlen bislang Biomarker, die den klinischen Schweregrad zuverlässig abbilden oder zusätzliche pathophysiologische Prozesse widerspiegeln. Metabolomische Analysen könnten dazu beitragen, krankheitsrelevante systemische und zelluläre Veränderungen zu erfassen und damit neue Einblicke in die PSP-Pathophysiologie zu gewinnen.
Ziele: Identifikation von Metaboliten, die mit klinischen Parametern der Erkrankung assoziiert sind, um ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen zu gewinnen
Fragestellung: Gibt es Biomarker, die den Schweregrad der PSP-Erkrankung abbilden können?
Methoden: Analysiert wurden 41 Liquores von PSP-PatientInnen aus der HATCH-P Biobank. Die metabolomische Analyse der Liquorproben erfolgte mittels LC–MS/MS und FIA–MS/MS (MxP® Quant 500 XL-Kit). Für signifikant assoziierte Metabolite wurden anschließend lineare Regressionsmodelle unter Adjustierung für Alter, Krankheitsdauer und Äquivalent-Tagesdosis (LEDD) durchgeführt.
Ergebnisse: Die Krankheitsdauer war positiv mit mehreren Metaboliten assoziiert, darunter MG 18:3 ($\rho = 0{,}456$; $p = 0{,}0067$), Trigonellin ($\rho = 0{,}396$; $p = 0{,}0203$) und LPE 22:0 ($\rho = 0{,}404$; $p = 0{,}0177$). Darüber hinaus zeigten mehrere PAs konsistent positive Korrelationen mit der Krankheitsdauer, wobei PA 18:2_22:1 die stärkste Assoziation aufwies ($\rho = 0{,}550$; $p = 0{,}0008$). Im Gegensatz dazu zeigte DCA eine negative Korrelation mit der Krankheitsdauer ($\rho = -0{,}357$; $p = 0{,}0384$). Der PSPRS korrelierte negativ mit TrpBetaine ($\rho = -0{,}336$; $p = 0{,}0484$), PC O-38:1 ($\rho = -0{,}354$; $p = 0{,}0371$) und LPE 20:0 ($\rho = -0{,}524$; $p = 0{,}0012$), während positive Korrelationen mit LPC 20:4 ($\rho = 0{,}444$; $p = 0{,}0076$), LPE 22:0 ($\rho = 0{,}413$; $p = 0{,}0138$) und PA 16:1_18:1 ($\rho = 0{,}394$; $p = 0{,}0191$) und HCys ($\rho = 0{,}368$; $p = 0{,}0295$) beobachtet wurden. Der MoCA-Score korrelierte positiv mit PE 36:2 ($\rho = 0{,}397$; $p = 0{,}0165$), Alanin ($\rho = 0{,}341$; $p = 0{,}0421$), Histidin ($\rho = 0{,}402$; $p = 0{,}0151$), PA 17:1_18:1 ($\rho = 0{,}336$; $p = 0{,}0453$) und HexCer d18:1/20:0 ($\rho = 0{,}414$; $p = 0{,}0122$), während PA 14:0_14:1 negativ korrelierte ($\rho = -0{,}424$; $p = 0{,}0100$).
Schlussfolgerungen: Diese Befunde erweitern das Verständnis der PSP-Pathophysiologie über die bekannte Tau-Pathologie hinaus und weisen auf grundlegende Störungen der Membranintegrität, Neuroinflammation, mitochondriale Dysfunktion sowie eine Störung der Darm-Hirn-Achse hin. Die identifizierten Metaboliten könnten als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Biomarkern zur Krankheitsprogression dienen und zugleich potenzielle therapeutische Zielstrukturen aufzeigen.

DGN-WP-556

Sterbeort von Menschen mit Parkinson-Krankheit: Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse assoziierter Faktoren

Anna Pedrosa Carrasco[1], Florian Kuschel[2], Hanna Fischer[2], David Pedrosa[1]
[1]*Philipps-Universität Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland,*
[2]*Philipps-Universität Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland*

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, und Hospitalisierungen sind am Lebensende häufig. Zum Sterbeort und zu den ihn beeinflussenden Faktoren bei Menschen mit Parkinson-Krankheit liegt bislang jedoch nur begrenzte Evidenz vor.
Ziele: Primäres Ziel der Studie war es, Faktoren zu identifizieren, die bei Menschen mit Parkinson-Krankheit mit dem Sterbeort assoziiert sind. Sekundäres Ziel der Studie war die Beschreibung der Verteilung unterschiedlicher Sterbeorte bei Menschen mit Parkinson-Krankheit.
Fragestellung: Welche mit dem Sterbeort assoziierten Faktoren lassen sich bei Menschen mit Parkinson-Krankheit identifizieren, und wie verteilen sich die verschiedenen Sterbeorte?
Methoden: Es wurde eine systematische Literaturrecherche in drei elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, PsycINFO) durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die über den Sterbeort von Menschen mit Parkinson-Krankheit berichteten. Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Wo möglich, wurden Meta-Analysen unter Verwendung einer Random-Effects-Meta-Regression durchgeführt, adjustiert für die Verfügbarkeit von Langzeitpflegeplätzen und Krankenhausbetten auf Länderebene. Die Ergebnisse werden als Odds Ratios (OR) für den Sterbeort mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt. Sensitivitätsanalysen wurden zur Untersuchung der Heterogenität durchgeführt.
Ergebnisse: Es wurden 33 Studien eingeschlossen und analysiert, die zusammen mehr als 1.200.000 Personen auf fünf Kontinenten umfassten und individuelle, krankheitsbezogene, versorgungsbezogene und umweltbezogene Faktoren berichteten. Ein Versterben im Krankenhaus war wahrscheinlicher bei Männern (OR = 1,34; 95%-KI: 1,21–1,49), verheirateten Personen (OR = 1,16; 95%-KI: 1,07–1,26) und Personen unter 85 Jahren (OR = 1,29; 95%-KI: 1,20–1,39). Evidenz geringerer Qualität deutete darauf hin, dass auch nicht-weiße Parkinson-Betroffene häufiger im Krankenhaus verstarben, während der Erhalt palliativer Versorgung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines Versterbens im Krankenhaus assoziiert war. Es zeigten sich erhebliche länderspezifische Unterschiede in der Verteilung der Sterbeorte bei Menschen mit Parkinson-Krankheit.
Schlussfolgerungen: Diese systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse identifiziert zentrale Faktoren, die bei Menschen mit Parkinson-Krankheit mit einem Versterben im Krankenhaus assoziiert sind, und kann damit klinische Entscheidungen sowie gesundheitspolitische Planung unterstützen. Unsere Ergebnisse können zur Entwicklung gezielter Screening-Interventionen beitragen und Versorger:innen, Institutionen sowie politischen Entscheidungsträger:innen helfen, Ressourcen bedarfsgerecht einzusetzen. Weitere Forschung ist erforderlich, um Evidenzlücken in unterschiedlichen Versorgungskontexten zu schließen.

DGN-YT-42

Elektrophysiologische Kartierung des primär motorischen Kortex

Anna Kristina Ellenbeck[1], Bahne H. Bahners[1,2], Jan Schalla[1], Alfons Schnitzler[1,2], Esther Florin[1]
[1]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Basierend auf dem von 1937 beschriebenen motorischen Homunculus, wird der motorische Kortex (M1) als eine kontinuierliche somatotopisch organisierte Struktur verstanden. Neuere Forschungsergebnisse stellen dieses klassische Modell jedoch zunehmend infrage und deuten auf eine komplexere funktionelle Organisation des M1 hin.
Demnach lässt sich der M1 in zwei funktionelle Subsysteme unterteilen:
1. Die „Effektor-Regionen", welche jeweils die Bewegungen einzelner Körperteile repräsentieren (Hand, Fuß und Mund) sowie
2. Die „Inter-Effektor-Regionen", welche zusammengefasst das „somato-cognitive action network" (SCAN) darstellen und vermutlich an der Bewegungsinitiation und -kontrolle beteiligt sind (Abb. 1 A).
Das SCAN zeigt weiterhin eine starke Konnektivität zu Arealen des sogenannten „action-mode-network" (AMN). Neuere Arbeiten deuten zudem darauf hin, dass Störungen des SCAN eine wichtige Rolle für Pathophysiologie und Therapie der Parkinson-Krankheit (PK) spielen.
Ziele: Das Ziel dieser Studie war es, den menschlichen M1 elektrophysiologisch zu kartieren, um die funktionelle Organisation des M1 topographisch zu beleuchten.
Fragestellung: Es sollte die Fragestellung untersucht werden, ob es ein elektrophysiologisches Korrelat des SCAN im menschlichen M1 gibt und wie sich die Topographie über die Zeit verändert.
Methoden: Hierzu wurden gesunde Proband*innen mittels high-precision Magnetoencephalography (hpMEG) untersucht. Für die hpMEG Messung wurden mittels 3D-Druck individualisierte Head Casts angefertigt, um die Kopfbewegungen im MEG-Helm zu reduzieren und eine optimale räumliche Auflösung der Quellenrekonstruktion zu ermöglichen.
Während der hpMEG-Messung führten die Proband*innen nach Aufforderung und in randomisierter Reihenfolge Bewegungen der Hand, des Fußes und der Zunge durch. Wir berechneten Bewegungs-assoziierte Antworten und lokalisierten die Aktivität mittels Quellenrekonstruktion auf den Kortex.
Ergebnisse: Im M1 zeigte sich nach Quellenrekonstruktion ein Aktivitätsmuster, welches der Topographie des SCAN entsprach (Abb. 1 B).
Dabei waren die Bewegungs-assoziierten Potentiale sowohl in der Effektor-Region des bewegten Körperteils, als auch in allen Inter-Effektor-Regionen gleichzeitig abzuleiten (Abb. 1 C).
Vor Bewegungsinitiation zeigte sich eine Aktivierung relevanter Regionen des AMN.
Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass der M1 anders als bisher angenommen, nicht kontinuierlich somatotopisch gegliedert ist, sondern einer komplexen funktionellen Organisation mit spezifischen Funktionen in Bewegungsinitiation und -kontrolle unterliegt. In einer weiterführenden Studie wird das gleiche Experiment bei Menschen mit PK und implantierter Tiefer Hirnstimulation (THS) durchgeführt.
Hierbei soll untersucht werden, ob die funktionelle Organisation des M1 sich im Rahmen der PK verändert und welche neuen Netzwerk-Targets sich hieraus für die THS ergeben.

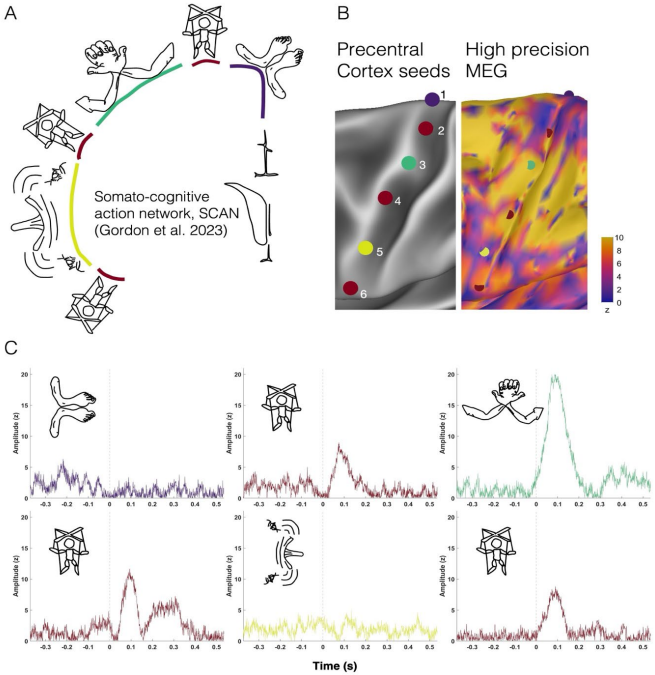


Abbildung 1. Elektrophysiologische Korrelate des somato-cognitive action network (SCAN).
A Grafische Darstellung des somato-cognitive action network (SCAN) nach Gordon et al. 2023. Nature. Das klassische Penfield Modell des motorischen Homunculus wird hier durch Inter-Effektor-Regionen (rot) unterbrochen und durch konzentrische Effektor-Regionen (blau, grün und gelb für Fuß, Hand und Mund) ergänzt. B Darstellung des Gyrus praecentralis mit den Effektor-Regionen (1,3,5) und den Inter-Effektor-Regionen (2,4,6), sowie der kortikalen Topographie des Maximums der in C dargestellten Bewegungs-assoziierten Potentiale; gemessen mittels high-precision MEG (hpMEG) während Handbewegung. C Aus den unter B dargestellten kortikalen Regionen extrahierte Zeitreihen der Bewegungs-assoziierten Potentiale bei kontralateraler Handbewegung. Zeitpunkt 0 stellte den Beginn der Handbewegung dar.

DGN-YT-63

Liquor Sphingolipid- und Phospholipid-Dysregulation bei Multisystematrophie: Klinische Assoziation und subtyp-spezifische Profile

Gül Deniz Efe[1], Lan Ye[1], Florian Wegner[1], Matthias Höllerhage[1], Sven Schuchardt[2], Martin Klietz[1]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland, [3]Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM), Department of Bio- and Environmental Analytics, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Multisystematrophie (MSA) ist ein seltenes, rasch progredientes neurodegeneratives Parkinsonsyndrom. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bislang unvollständig verstanden. Metabolomische Analysen könnten dazu beitragen, krankheits-assoziierte Stoffwechselveränderungen und subtyp-spezifische metabolische Unterschiede zwischen MSA-P und MSA-C zu identifizieren und dadurch neue Einblicke in die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung zu gewinnen.
Ziel: Identifikation von Metaboliten, die mit dem Verlauf und klinischen Schweregrad der Erkrankung assoziiert sind, um ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen zu gewinnen.
Methoden: Analysiert wurden 30 MSA-PatientInnen (16 MSA-P, 14 MSA-C) aus der HATCH-P Biobank. Die metabolomische Analyse der Liquorproben erfolgte mittels LC–MS/MS und FIA–MS/MS (MxP® Quant 500 XL-Kit). Subtypunterschiede wurden mittels PCA, Volcano-Analysen und logistischer Regression charakterisiert. Für signifikant assoziierte Metabolite wurden anschließend lineare Regressionsmodelle unter Adjustierung für Alter, Krankheitsdauer und LEDD durchgeführt.
Ergebnisse: Die PCA zeigte keine klare Trennung zwischen MSA-P und MSA-C. Die Volcano-Analyse ergab subtyp-spezifische Unterschiede: In MSA-C war LPE 18:2 erhöht, während MSA-P durch erhöhte Glycerophospholipide (PC 38:6, PE 32:2), Sphingolipide (Cer d18:1/18:0), Neurotransmitter (GABA, Taurin) und Energiestoffwechsel-Marker (Xanthin, Kreatinin) gekennzeichnet war (jeweils $p < 0,05$).
Die Krankheitsdauer korrelierte negativ mit PE 35:3 ($\rho = -0,48$; $p = 0,012$) und Hex3Cer d18:1/24:1 ($\rho = -0,44$; $p = 0,023$). UMSARS I+II korrelierte negativ mit Cer d18:1/20:0-OH in der Gesamtkohorte ($\rho = -0,49$; $p = 0,027$) und in MSA-P ($\rho = -0,63$; $p = 0,021$). UPDRS III korrelierte in MSA-P positiv mit ADMA ($\rho = 0,82$; $p < 0,001$), was auf gestörte NO-Signalgebung und oxidativen Stress hindeutet, sowie mit Hex2Cer d18:1/18:0 ($\rho = 0,82$; $p < 0,001$). Der MoCA korrelierte negativ mit Prolin ($\rho = -0,49$; $p = 0,010$), möglicherweise durch Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität. Der MoCA korrelierte zudem in der Gesamtkohorte negativ mit PA 18:2_22:3 ($\rho = -0,45$; $p = 0,037$).
Schlussfolgerung: Die Ergebnisse unterstreichen die zentrale Rolle gestörter Lipid-Homöostase, insbesondere von Glycerophospholipiden und Sphingolipiden, in der MSA-Pathogenese. PE 35:3 und Cer d18:1/20:0-OH zeigen Potenzial als Biomarker für Krankheitsprogression bei MSA-P.

DGN-YT-76

Microstructure predicts cognition after Neurostimulation in Parkinson's disease

Lijiao Chen[1], Laura Witt[1], Alexander Calvano[1], Miriam Bopp[2,3], Christopher Nimsky[2,3], Haidar Dafsari[4], Lars Timmermann[1,3,5], Marcus Belke[1,5], David Pedrosa[1,3], Philipp A. Loehrer[1,6]
[1]Philipps-University Marburg, Department of Neurology, Marburg, Germany, [2]Philipps-University Marburg, Department of Neurosurgery, Marburg, Germany, [3]Center for Mind, Brain and Behavior (CMBB), Marburg, Germany, [4]University Hospital Cologne, Department of Neurology, Cologne, Germany, [5]Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER) Consortium, Marburg, Germany, [6]University of Oxford, MRC Brain Network Dynamics Unit, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford, United Kingdom

Background: Subthalamic deep brain stimulation (STN-DBS) represents an established therapeutic intervention for advanced Parkinson's disease (PD), alleviating motor and non-motor symptoms. However, there are considerable interindividual differences in postoperative cognitive outcome: some patients experience preserved cognitive functions, while others show cognitive decline. The mechanisms underlying this variability remain poorly understood, emphasizing the need to predict postoperative cognition outcomes.
Objective: To identify preoperative microstructural markers that are associated with postoperative changes in cognition.
Methods: This prospective open-label study aimed to identify microstructural markers related to postoperative cognitive changes after STN-DBS. 40 patients underwent diffusion MRI and clinical assessments preoperatively and six months postoperatively.
A whole-brain voxel-wise analysis utilizing diffusion tensor imaging (DTI) and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) was conducted to investigate associations between microstructural metrics and changes in Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores.
Results: Compromised microstructure in white matter tracts, including left superior longitudinal fasciculus ($p<.033$), bilateral corticospinal tract ($p<.029$), and bilateral inferior fronto-occipital fasciculus ($p<.001$), was associated with worse postoperative MoCA outcomes.
Similarly, compromised gray matter microstructure in the bilateral occipital cortex ($p<.001$), bilateral cingulate gyrus ($p<.026$), and bilateral precuneus ($p<.026$) was associated with postoperative cognitive decline.
Conclusions: These findings show that diffusion MRI could support preoperative patient counselling by identifying patients who are likely to experience postoperative cognitive decline.

DGN-YT-79

Motorisches Sequenzlernen bei Patient:innen mit essentiellem Tremor

Philipp Schulz[1], Christoph Mühlberg[1], Felix Knospe[1], Jost-Julian Rumpf[1]
[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Der Erwerb und die Optimierung motorischer Fertigkeiten ist relevant für den Erhalt funktioneller Autonomie im Lebensverlauf. Motorisches Lernen ist sowohl durch aktives Üben (Online-Lernen) als auch durch Pausen (Offline-Phasen) gekennzeichnet, in denen trainingsinduzierte Verbesserungen der Bewegungsausführung konsolidiert werden.
Die dem motorischen Lernen zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke überlappen mit cerebello- thalamo-kortikalen Schaltkreisen, die beim essentiellen Tremor (ET) verändert sind. Ob und in welchem Ausmaß diese Veränderungen mit Beeinträchtigungen des motorischen Lernens beim ET einhergehen und welchen Einfluss die tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus ventralis intermedius (VIM) ausübt, ist bislang nur unzureichend untersucht.

Ziele: Ziel der Studie ist die Untersuchung motorischen Sequenzlernens bei Patient:innen mit ET (mit und ohne VIM-THS) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dabei wird insbesondere untersucht, ob Unterschiede im Online-Lernen sowie in der Offline-Konsolidierung bestehen.
Fragestellung: Weisen Patient:innen mit ET Defizite im motorischen Sequenzlernen auf und wird dieses durch eine VIM-THS moduliert?
Methoden: Bislang wurden 18 Patient:innen mit ET ohne THS (mittleres Alter 59.5 ± 18 Jahre; 11 weiblich; Krankheitsdauer 17.5 ± 14.9 Jahre) sowie 18 gesunde Kontrollpersonen (62.7 ± 11.1 Jahre; 13 weiblich) untersucht.
Motorisches Sequenzlernen wurde mittels einer seriellen Reaktionszeitaufgabe (SRTT) erfasst. Dabei waren visuell präsentierten Stimuli spezifische Tasten zugeordnet, die möglichst schnell und fehlerfrei gedrückt werden sollten. Abschnitte mit zufälliger Stimulusabfolge wechselten mit einer wiederkehrenden Sequenz (jeweils farblich kodiert), um sequenzspezifisches Lernen zu erfassen. Die Lernleistung wurde während der Trainingssitzung (Online-Lernen) sowie bei einem Retest nach 6 Stunden bestimmt.

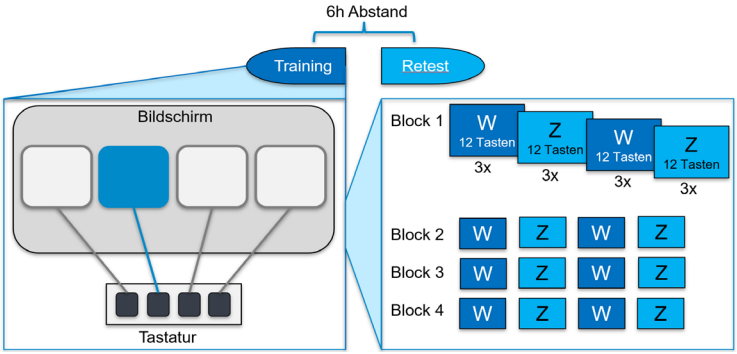


Abb. 1: Links: Schematische Darstellung: Visuelle Stimuli (Kästchen) auf dem Bildschirm sollen durch korrespondierende Tastendrücke beantwortet werden. Rechts: Abfolge von wiederkehrenden (W) und zufälligen (Z) Sequenzen.

Zur Quantifizierung des motorischen Lernens wurde ein normalisierter Learning-Score basierend auf den gemittelten Reaktionszeiten pro Block berechnet:

$$\frac{\textit{Reaktionszeit (zufällige Sequenz) - Reaktionszeit (wiederkehrende Sequenz)}}{\textit{Reaktionszeit (zufällige Sequenz)}}$$

Die Offline-Konsolidierung wurde definiert als die Differenz des Learning-Scores zwischen dem ersten Retest-Block und dem letzten Trainings-Block. Die statistische Analyse erfolgte mittels Messwiederholungs-Varianzanalysen und ergänzender t-Tests.
Ergebnisse: Über alle Teilnehmenden zeigte sich ein signifikanter, sequenzspezifischer Lernerfolg ($p < 0.001$). Im Gruppenvergleich ergaben sich während der Trainingssitzung keine signifikanten Unterschiede im sequenzspezifischen Lernen zwischen Patient:innen mit ET und gesunden Kontrollpersonen ($p = 0.648$). Auch hinsichtlich der Offline-Konsolidierung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p = 0.993$).
Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass motorisches Sequenzlernen bei ET-Patient:innen ohne THS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in Bezug auf Online-Lernen und Offline-Konsolidierung erhalten ist.
Ausblick: Neben der weiteren Rekrutierung von ET-Patient:innen ohne THS sowie gesunden Kontrollpersonen ist der baldige Einschluss von ET-Patient:innen mit VIM-THS in einem Cross-over-Design geplant, bei dem die THS während der Trainingssitzung ein- bzw. ausgeschaltet wird.

DGN-YT-87

Off-Label Transcranial Pulse Stimulation in Idiopathic Parkinson's Disease without Concomitant Antiparkinsonian Medication: A Case Report on Feasibility, Tolerability, and Short-Term Clinical Effects

Philipp Wisniowski[1], Ali Riza Günes[1], Mahjoubeh Rahimi[1], Martin Beglau[1], Ulrich Sprick[1]
[1]*Alexius/ Josef Clinic, Center of Neurostimulation, Neuss, Germany*

Background: Preliminary evidence suggests that transcranial pulse stimulation (TPS), a non-invasive neuromodulation technique using neuronavigated focused shockwaves with a favorable safety profile, may have therapeutic potential in Parkinson's disease. This is of particular interest in patients with limited tolerance of dopaminergic medication and substantial motor and non-motor burden.
Objectives: We report the case of a patient with Parkinson's disease who underwent off-label TPS without concomitant antiparkinsonian medication. The objectives were to assess feasibility, tolerability, and short-term clinical effects in the absence of medication-state fluctuations as a major pharmacological confounder.
Question: Can off-label TPS be safely applied in Parkinson's disease and are short-term clinical benefits observable in a patient without concomitant antiparkinsonian medication?
Methods: A 56-year-old male patient with idiopathic akinetic-rigid Parkinson's disease, diagnosed in 2021, underwent 6 off-label neuronavigated TPS sessions within two weeks. In each session, 7000 pulses (bifrontal 2400, bitemporal 800, biparietal 1600, bilateral precuneus 1200, and bilateral primary motor cortex 1000 pulses) were delivered at an energy of 0.25 mJ/mm^2.
No concomitant antiparkinsonian medication had been used since 09/2022 because the patient experienced treatment-limiting side effects. Baseline, interim, and follow-up assessments included MDS-UPDRS, BDI-II, Stroop test, videotaped 30-second chair stand test (30CST) and 10-meter walk test (10MWT) as well as subjective patient report. All MDS-UPDRS ratings were performed by the same examiner. Interim assessment was obtained 2 days after session 5 immediately before session 6, except for the BDI-II score and subjective patient report, which were obtained 3 days after session 6 because of the patient's physical unavailability after the final treatment. Follow-up assessment was obtained 12 days after completion.
Results: TPS was well tolerated overall. Mild transient headaches occurred after sessions 1–4 and resolved within 1–2 hours; no headaches occurred after sessions 5 or 6. Moderate transient exhaustion was reported for 6–8 hours after treatment sessions. The MDS-UPDRS improved from 76 to 65 points (interim) to 61 points (follow-up) (Part I: 11→9→11; Part II: 21→19→22; Part III: 44→37→28; Part IV: 0→0→0). BDI-II score changed from 13 to 15 points at interim and to 11 points at follow-up. Stroop test results slightly improved overall (median color-word interference time: 68s→66s→60s; errors: 3→5→3). Functional tests worsened at interim assessment but returned to baseline (30CST repetitions: 7→5→7) or partially recovered toward baseline (10MWT 20s→67s→34s).
Subjectively, mobility, stability, transfers, swallowing, facial expression, sleep duration and quality, concentration, mental stamina, and walking endurance continued to improve up to follow-up assessment.
Conclusions: Off-label TPS was feasible and well tolerated in this patient without antiparkinsonian medication. Improvement in MDS-UPDRS, BDI-II score, Stroop test, and subjective reports suggested short-term benefits in motor and non-motor domains.
These findings are in part concordant with the direction of the still limited emerging literature on TPS in Parkinson's disease. The persistent worsening in 10MWT indicates mixed short-term findings and should be interpreted cautiously, as the patient reported longstanding cold-sensitive symptom worsening while ambient temperature dropped abruptly before interim testing. Sham-controlled studies with longer treatment intervals are needed.

Demenzen

DGN-HT-50

Einfluss klinischer Variablen und Komorbiditäten auf den Zusammenhang zwischen Plasma-pTau181 und Liquorbiomarkern der Alzheimer-Krankheit

Celina Wendlandt[1], Laura Göschel[1], Celina Fuček[1], Falko Boehringer[2], Ersin Ersoezlue[3,4], Julian Hellmann[3,4], Luca Maxine Keller[5], Julie Bitzer[2], Peter Körtvelyessy[1,2,6]

[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie und MVZ Neurologie, Berlin, Deutschland, [2]Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH, Bereich Studien und Kooperationen, Berlin, Deutschland, [3]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Psychiatrie und Neurowissenschaften, Berlin, Deutschland, [4]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Berlin, Deutschland, [5]Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH, Innovationsmanagement, Berlin, Deutschland, [6]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Blutbasierte Biomarker wie Plasma-pTau181 werden derzeit als potenzielle Biomarker für eine weniger invasive Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung erforscht. Klinische Variablen und Komorbiditäten könnten jedoch den Zusammenhang zwischen Plasma-pTau181 und etablierten Liquorbiomarkern beeinflussen und damit die Interpretation von Plasma-pTau181 im klinischen Alltag erschweren.

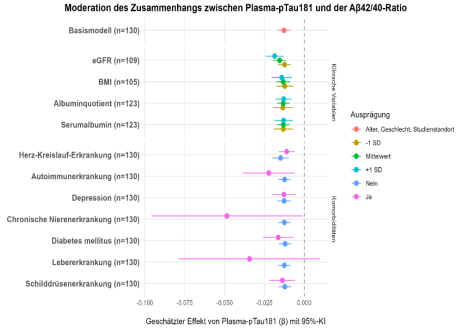
Ziel/e: Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung potenzieller Effekte klinischer Variablen und Komorbiditäten auf den Zusammenhang zwischen Plasma-pTau181 und etablierten Liquorbiomarkern der Alzheimer-Krankheit.

Fragestellung: Beeinflussen klinische Variablen und Komorbiditäten den Zusammenhang zwischen Plasma-pTau181 und etablierten Liquorbiomarkern der Alzheimer-Krankheit bei Patient_innen aus Gedächtnissprechstunden?

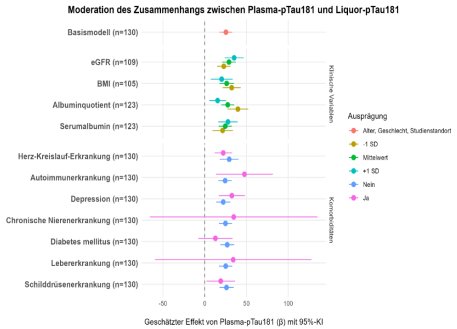
Methode/n: In einer multizentrischen Kohorte wurden bei 148 Patient_innen aus drei Gedächtnissprechstunden Blut- und Liquorproben analysiert. Die Zusammenhänge zwischen Plasma-pTau181 und den Referenz-Liquorbiomarkern Aββ42/40-Ratio, Liquor-pTau181 und Liquor-NfL wurden mittels alters- und geschlechtsadjustierter linearer gemischter Modelle mit Standorteffekt untersucht.

Für Liquor-NfL wurden aufgrund der Erfassung an nur einem Standort multiple lineare Regressionsmodelle verwendet. Plasma-pTau181 wurde z-standardisiert. Zur Untersuchung potenzieller Moderationseffekte wurden separate Interaktionsmodelle für eGFR, BMI, Albuminquotient, Serumalbumin sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Depression, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen berechnet. Die einfachen Steigungen (*simple slopes*) wurden für kontinuierliche Moderatoren bei −1 SD, Mittelwert und +1 SD sowie für kategoriale Moderatoren entsprechend ihrer Ausprägung geschätzt. Ergänzend erfolgten Analysen in der Subgruppe mit diagnostizierter Alzheimer-Demenz.

Ergebnis/se: Im Basismodell zeigte sich ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen Plasma-pTau181 und der Liquor-Aββ42/40-Ratio ($p < 0{,}001$) sowie ein signifikanter positiver Zusammenhang mit Liquor-pTau181 ($p < 0{,}001$). Für Liquor-NfL bestand kein signifikanter Zusammenhang. Die eGFR moderierte sowohl den Zusammenhang zwischen Plasma-pTau181 und der Liquor-Aββ42/40-Ratio ($p = 0{,}024$) als auch zwischen Plasma-pTau181 und Liquor-pTau181 ($p = 0{,}024$). Der Albuminquotient moderierte den Zusammenhang zwischen Plasma-pTau181 und Liquor-pTau181 ($p = 0{,}004$). Für BMI, Serumalbumin sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Depression, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen wurden keine signifikanten Interaktionseffekte nachgewiesen (alle $p > 0{,}05$). In der AD-Subgruppe blieb lediglich der Zusammenhang zwischen Plasma- und Liquor-pTau181 im Basismodell signifikant, die in der Gesamtpopulation beobachteten Moderationseffekte für eGFR und Albuminquotient ließen sich nicht bestätigen.



A. Liquor-Aββ42/40-Ratio



B. Liquor-pTau181

Abbildung 1: Forest Plots der einfachen Steigungen (simple slopes) des Zusammenhangs von Plasma-pTau181 mit (A) Liquor-Aββ42/40-Ratio und (B) Liquor-pTau181 für die untersuchten klinischen Variablen und Komorbiditäten in der Gesamtstudienpopulation.
Abkürzungen: ββ = geschätzter Regressionskoeffizient; KI = Konfidenzintervall; Aββ = Amyloid- ββ; BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; pTau181 = phosphoryliertes Tau181; SD = Standardabweichung.
Geschätzter Effekt von Plasma-pTau181 (ββ) mit 95%- KI.

Schlussfolgerung/en: Die Ergebnisse sprechen dafür, dass Plasma-pTau181 die Alzheimer-assoziierten Liquorbiomarker Aββ42/40-Ratio und pTau181 bei Patient_innen spezialisierter Gedächtnissprechstunden insgesamt gut widerspiegelt. Der signifikante Einfluss der eGFR und des Albuminquotienten weisen darauf hin, dass Nierenfunktion und Blut-Liquor-Schranken-Funktion die Zusammenhänge zwischen Plasma-pTau181 und den Liquorbiomarkern beeinflussen könnten, sodass Liquorbiomarker in entsprechenden Konstellationen stärker berücksichtigt werden sollten.
Für die übrigen klinischen Variablen und Komorbiditäten zeigten sich in der vorliegenden Stichprobe keine signifikanten Einflüsse, aufgrund teilweise geringer Fallzahlen und breiter Konfidenzintervalle können entsprechende Einflüsse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob sich die beobachteten Effekte in größeren Stichproben bestätigen und dessen Berücksichtigung die diagnostische Aussagekraft von Plasma-pTau181 verbessert.

DGN-HT-63

Prion Protein (PrP) Profiles in Blood and CSF: Insights into Pre-symptomatic and Symptomatic Prion Disease

Ines Laginha[1], Matthias Schmitz[1], Peter Hermann[1], Inga Zerr[1]
[1]University Medical Center, Göttingen, Göttingen, Niedersachsen, Germany

The conversion of native prion protein (PrP) into its misfolded isoform, scrapie (PrP^{Sc}) and its intracellular accumulation represent central events in the pathogenesis of prion diseases. Reduction of native PrP in the central nervous system (CNS) has emerged as a promising strategy for treatment and prevention of prion diseases in humans. To facilitate translation into clinical practice, it is essential to identify at-risk individuals through biomarkers development and to elucidate PrP behavior across prion disease subtypes and biological fluids.

Measurements of PrP in accessible biofluids, such as plasma and CSF (cerebral spinal fluid) may provide a pharmacodynamic readout and enable monitoring for PrP-targeted therapies. This study systematically quantifies prion protein (PrP) in plasma and CSF of individuals with sporadic and genetic-prion diseases, healthy controls (HC), patients with non-neurodegenerative neurological conditions (ND) and Alzheimer's disease (AD). We analyzed 136 plasma and 84 CSF samples, including HC, AD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), as well as symptomatic patients and asymptomatic carriers of the mutations D178N, E200K und P102L.

Quantification of PrP was performed using a BetaPrion Human ELISA. Statistical analyses assessed differences between diagnostic groups, associations with demographic factors and *PRNP* codon 129 polymorphism, and diagnostic accuracy via ROC curves. Plasma PrP was significantly reduced in sCJD ($p = 0.043$), symptomatic patients with the E200K ($p = 0.0078$) and D178N ($p = 0.0002$) mutations compared to HC, symptomatic P102L patients and AD. Among asymptomatic carriers, plasma PrP was also low in D178N ($p = 0.0041$), but not in asymptomatic E200K and P102L carriers. In CSF, PrP concentrations were notably lower in D178N symptomatic patients ($p = 0.0026$) versus non-neurodegenerative (ND) controls.

Plasma PrP levels showed no association with age, sex, or disease onset and were lower in genetic Creutzfeldt-Jakob disease (gCJD) patients with methionine/valine (MV) genotype at *PRNP* codon 129. The diagnostic accuracy for PrP quantification in plasma as a biomarker discriminated D178N asymptomatic carriers (area under the curve AUC = 0.96) and D178N symptomatic patients (AUC = 0.90) from HC with excellent accuracy. In CFS PrP quantification discriminated D178N symptomatic patients from ND with a good accuracy (AUC = 0.64).

Taken together, this study defines a characteristic profile of persistently low plasma and CSF PrP in D178N symptomatic and asymptomatic mutation carriers. Low plasma levels in sCJD and E200K in contrast to P102L are puzzling. Mutation specific pattern of PrP need to be considered for monitoring purposes in clinical trials.

DGN-HT-65

Präanalytische Stabilität von Plasma-p-Tau181 im klinischen Routinebetrieb: Einfluss von Transportbedingungen auf den Zusammenhang mit CSF-Biomarkern

Celina Fuček[1], Laura Göschel[1], Celina Wendlandt[1], Falko Boehringer[2,3], Luca Maxine Keller[2], Julie Bitzer[3], Ersin Ersoezlue[4,5], Julian Hellmann[4,5], Peter Körtvelyessy[1,2,3,6]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology, Berlin, Germany, [2]Labor Berlin - Charité Vivantes Services GmbH, Division Innovations/Neurodegeneration, Berlin, Germany, [3]Labor Berlin - Charité Vivantes Services GmbH, Division Studies and Cooperations, Berlin, Germany, [4]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Department of Psychiatry, Berlin, Germany, [5]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Berlin, Germany, [6]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Germany

Hintergrund: Plasma-p-Tau181 gilt als vielversprechender Blutbiomarker für die Alzheimer-Diagnostik und könnte Diagnoseverfahren vereinfachen sowie die Patient*innenversorgung verbessern. Vor einer klinischen Einführung muss jedoch geklärt werden, ob der Zusammenhang zwischen Plasma-p-Tau181 und etablierten CSF-Biomarkern auch unter realen Bedingungen des regulären innerklinischen Transportdienstes bestehen bleiben.

Ziel: Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob der etablierte Zusammenhang zwischen Plasma-p-Tau181 und CSF-Aβ42/40 bzw. CSF-p-Tau181 sowie die Beziehung zu CSF-NfL auch unter Transportbedingungen des klinischen Alltags bestehen bleibt.

Fragestellung: Beeinflussen präanalytische Faktoren wie Transportverzögerungen, Temperaturschwankungen und Erschütterungen den Zusammenhang zwischen Plasma-p-Tau181 und etablierten CSF-Biomarkern (CSF-Aβ42/40-Verhältnis, CSF-p-Tau181 und CSF-NfL) bei Patient*innen, die aufgrund von subjektiven oder objektiven Gedächtnisstörungen in der Gedächtnissprechstunde vorstellig werden?

Methoden: Bei 164 Patient*innen mit Gedächtnisstörungen aus drei Gedächtnisambulanzen wurde der für Alter und Geschlecht adjustierte Zusammenhang zwischen Plasma-p-Tau181 und den Liquor- (CSF)-Biomarkern (Aβ42/40-Verhältnis, p-Tau181 und NfL) im Real-World-Setting untersucht. Plasma-p-Tau181 wurde dabei mit dem Elecsys® pTau181 plasma immunoassay (Roche Diagnostics) bestimmt. Zusätzlich wurden Transportparameter mit dem S4dx-Transportsensor erfasst. Der moderierende Einfluss von Transportdauer, Temperaturparametern und mechanischen Erschütterungen auf den Zusammenhang von CSF und Plasma-p-Tau181 wurde mittels multipler linearer Regressionsmodelle mit Interaktionstermen analysiert.

Ergebnisse: Plasma-p-Tau181 zeigte erwartungsgemäß einen signifikant negativen Zusammenhang mit dem CSF-Aβ42/40-Verhältnis (β = –0,023; 95 %-KI [–0,029; –0,016]; p < 0,001) sowie einen signifikant positiven Zusammenhang mit CSF-p-Tau181 (β = 45,27; 95 %-KI [31,77; 58,78]; p < 0,001). Mit CSF-NfL als unspezifischerem Marker der Neurodegeneration bestand hingegen kein signifikanter Zusammenhang (β = –346,76; 95 %-KI [–912,13; 218,60]; p = 0,223). Keine der untersuchten Transportparameter moderierten die Zusammenhänge zwischen Plasma-p-Tau181 und den CSF-Biomarkern signifikant (alle p > 0,050).

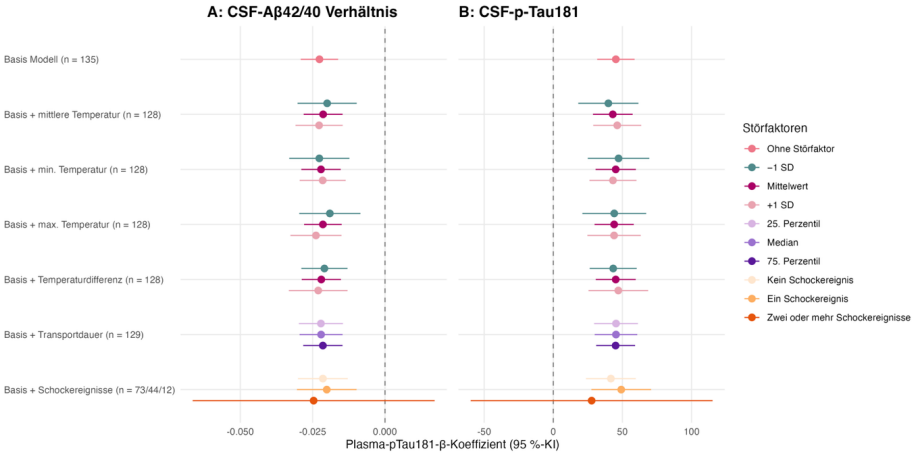


Abbildung 1: Forest Plot zur Veranschaulichung der Regressionskoeffizienten β für den Zusammenhang zwischen Plasma-p-Tau181 und (A) dem CSF-Aβ42/40-Verhältnis und (B) CSF-p-Tau181-Konzentration im Basismodell adjustiert für Alter und Geschlecht sowie unter Berücksichtigung verschiedener Transportparameter.

Schlussfolgerungen: Innerhalb der beobachteten Bandbreite an Transportbedingungen fand sich kein signifikanter moderierender Effekt auf den Zusammenhang zwischen Plasma-p-Tau181 und den CSF-Biomarkern. Dies liefert einen ersten Hinweis darauf, dass der diagnostische Zusammenhang gegenüber alltäglichen präanalytischen Schwankungen nicht ohne Weiteres verloren geht, und stellt damit einen wichtigen Baustein auf dem Weg zu einer möglichen klinischen Implementierung von Plasma-p-Tau181 dar.

DGN-HT-69

Analysis of Senescence in Blood Brain Barrier Endothelial Cells Derived from Alzheimer Specific Induced Pluripotent Stem Cells

Carl Werdan[1], Markus Otto[1], Sohana Khan[1], Paul Helmes[1], Debora Neubart[1], Thomas Hollemann[2], Matthias Jung[1]
[1]Department of Neurology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany, [2]Institute of Physiological Chemistry, Halle (Saale), Germany

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. Novel monoclonal anti-amyloid-β antibodies have so far only demonstrated therapeutic benefits in the early stages of AD and are associated with severe adverse effects such as cerebral edema. This highlights the need for additional therapeutic approaches. A pathological characteristic of AD is an alteration in the functionality of the blood–brain barrier (BBB), resulting in dysregulated amyloid-β transport.
Furthermore, cellular senescence is increasingly discussed as a prodromal factor in the pathogenesis of AD.
Objectives: Analysis and Quantification of Senescence in BBB Endothelial cells, derived from healthy control induced pluripotent stem cells and AD diseased cells. Additionally, the analysis of the effect senotherapeutic drugs have on said cells.
Question: This raises the question, whether senescence in BBB endothelial cells represents a key pathogenetic mechanism in AD and whether senotherapeutic interventions, such as metformin and dasatinib/quercetin, may offer a potential therapeutic strategy.
Methods: To investigate senescence in AD, BBB endothelial cells were generated from induced pluripotent stem cells (iPSCs), which were derived from somatic cells obtained from AD patients carrying an APOE4/4 genotype. The senescence-associated phenotype (SAP), as well as experimentally induced senescence using neocarcinostatin, were compared between AD-derived and healthy control cell lines.
Barrier integrity was assessed by measuring transendothelial electrical resistance (TEER) and permeability to sodium fluorescein. The SAP was characterized using immunofluorescence staining and flow cytometry, analyzing proliferation markers, cell cycle regulators, and general senescence markers.
In addition, a novel panel of 17 markers was established to analyze the senescence-associated secretory phenotype (SASP), enabling evaluation of paracrine, autocrine, and endocrine signaling effects.
Results: The results demonstrate a pronounced SAP, including alterations in proliferation, cell cycle regulation, and general senescence markers, accompanied by a characteristic SASP signature.
Conclusions: This study underlines the importance of senescence in BBB endothelial cells with an APOE4/4 genotype. Targeting senescence, including the associated BBB alterations, by the use of senotherapeutic agents represents a promising scientific perspective and a potential therapeutic approach.

DGN-HT-70

Refer-MCI: Verbesserung der Überweisung von Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) an Gedächtnisambulanzen

Emrah Düzel[1], René Thyrian[2], Nadine Diersch[3], Anne Boehlen[4], Hannes Voßfeldt[3], Agnes Flöel[2], Anja Schneider[4], Wenzel Glanz[1], Kathrin Reetz[5], Jörg B. Schulz[5], Christine A. F. von Arnim[6], Lucrezia Hausner[7], Johannes Levin[8], Jens Wiltfang[9], David Berron[1], Frank Jessen[10], Annika Spottke[4], Stefan Teipel[11]

[1]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Deutschland, [2]DZNE, Greifswald, Deutschland, [3]neotiv GmbH, Magdeburg, Deutschland, [4]DZNE, Bonn, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Uniklinik Aachen (RWTH), Aachen, Deutschland, [6]Klinik für Geriatrie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland, [7]Abteilung Gerontopsychiatrie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland, [8]DZNE, München, Deutschland, [9]DZNE, Göttingen, Deutschland, [10]DZNE, Köln, Deutschland, [11]DZNE, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Die rechtzeitige Diagnose einer leichten kognitiven Störung (MCI) bei Alzheimer-Krankheit (MCI-AD) ist für frühzeitige Interventionen entscheidend, jedoch aufgrund der Komplexität und des Zeitaufwands kognitiver Tests schwer in der breiten Praxis umsetzbar. Im deutschen Gesundheitssystem werden weniger als 10 % der MCI-Fälle in der Primärversorgung erkannt, selbst bei Einbeziehung von Fachärzten.

Ziele: Um diesen Herausforderungen zu begegnen, soll die Verwendbarkeit neuer, unbeaufsichtigter digitaler Selbsttestungsinstrumente im Rahmen der Routineversorgung geprüft werden. Die Refer-MCI-Studie untersucht die Überweisungsentscheidungen von ambulanten Fachärzten (Neurologen/Psychiatern) an Gedächtnisambulanzen bei Verdacht auf MCI sowie die Verbesserung der Überweisungsrate durch digitale Selbsttestungen der kognitiven Fähigkeiten.

Methoden: Die teilnehmenden Gedächtnisambulanzen sind deutschlandweit verteilt und dem DZNE oder dem Deutschen Netzwerk Gedächtnisambulanzen angeschlossen. Mindestens 27 Facharztpraxen, die an diese Gedächtnisambulanzen überweisen, nehmen teil. 500 Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren, die von kognitiven Beschwerden berichten, werden untersucht; es wird eine Einwilligung zur Studienteilnahme von 75 % erwartet. Die Fachärzte dokumentieren ihre Diagnose und Überweisungsentscheidung vor und nach der Durchführung einer unbeaufsichtigten digitalen Selbsttestung der Patienten mittels der neotivCare-App. Alle Teilnehmer unterziehen sich einer Referenzuntersuchung in einer Gedächtnisambulanz nach den S3-Leitlinien sowie einem Bluttest auf AD-Biomarker (P-tau217). Der primäre Endpunkt ist die quantitative Veränderung der Überweisungsentscheidungen nach Standardversorgung im Vergleich zur App-gestützten Versorgung. Zudem werden Fragebögen ausgefüllt, um Hindernisse in der Standardversorgung und bei der digitalen Umsetzung zu evaluieren.

Ergebnisse: Bisher wurden 26 überweisende Praxen rekrutiert und 19 haben Patienten eingeschlossen, der erste Patient wurde im September 2025 rekrutiert. Im August 2026 sind 111 Patienten aktiv eingeschlossen, wovon 33 bereits ihre abschließende Referenzuntersuchung an einer Gedächtnisambulanz absolviert haben. Die Praxen berichten von Kapazitätsengpässen, begrenzten Terminen für MCI-Fälle und einer Priorisierung anderer neurologischer Erkrankungen. Mehrere Fachärzte stellten fest, dass Überweisungen oft erst bei fortgeschrittenen Fällen erfolgen, was eine Lücke in den frühen Überweisungswegen aufzeigt.

Schlussfolgerungen: Die Refer-MCI-Studie zielt darauf ab, zu untersuchen, ob digitale, zuhause durchgeführte Selbsttestungen die Effizienz und Vorhersagegenauigkeit von Überweisungen von Patienten mit wahrscheinlicher leichter kognitiver Störung (MCI) durch niedergelassene Fachärzte an die Gedächtnisambulanzen verbessern können. Refer-MCI wird auch Hindernisse für die Implementierung von Tools für die effiziente und zeitnahe Überweisung dieser Patienten identifizieren. Etablierte Tests in Gedächtnisambulanzen und blutbasierte Biomarker werden als Referenzstandard verwendet, um den Anteil der MCI-Fälle, die auf Alzheimer-Krankheit (MCI-AD) zurückzuführen sind, unter den überwiesenen Patienten abzuschätzen.

DGN-HT-71

Disease-specific patterns of synaptic biomarkers across neurodegenerative diseases

Duygu Yagdiran[1], Badrieh Fazeli[1], Franziska Bachhuber[1], Paula Klassen[1], Daniel Riedel[1], Deborah Katharina Erhart[1], Sarah Anderl-Straub[1], Patrick Öckl[1,2], Jan Lewerenz[1], G. Bernhard Landwehrmeyer[1], Markus Otto[3], Zeljko Uzelac[1], Jochen Weishaupt[1], Axel Petzold[4], Hayrettin Tumani[1], Steffen Halbgebauer[1]

[1]Ulm University Hospital, Department of Neurology, Ulm, Germany, [2]German Center for Neurodegenerative Diseases e.V. (DZNE), Ulm, Germany, [3]University Hospital Halle, Department of Neurology, Halle (Saale), Germany, [4]Queen Square Institute of Neurology, UCL, London, United Kingdom

Background: Synaptic dysfunction is an early feature in neurodegenerative diseases, reflected by altered concentrations of synaptic proteins in the cerebrospinal fluid (CSF). With the emergence of disease-modifying therapies, most notably anti-amyloid antibodies in Alzheimer's disease (AD), there is a growing need for biomarkers that capture synaptic integrity and can potentially serve as pharmacodynamic readouts to monitor treatment effects on synaptic pathology. To date, synaptic CSF markers have been studied primarily in Alzheimer's disease (AD) versus controls, while systematic comparisons across neurodegenerative diseases remain limited.

Objectives: We examined four synaptic markers (SNAP-25, VILIP-1, neurogranin, and -synuclein) across eight diagnostic groups to assess disease-specific patterns, diagnostic value, and interrelationships, as a basis for their future use in disease monitoring.

Question: Do CSF synaptic biomarkers (SNAP-25, VILIP-1, neurogranin, and -synuclein) show disease-specific patterns across neurodegenerative diseases, and what is their diagnostic value for Alzheimer's disease?

Methods: Using ELISA and Simoa assays, we retrospectively measured CSF concentrations of SNAP-25, VILIP-1, neurogranin, and -synuclein in a diagnostically diverse cohort of 437 patients with AD, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), primary progressive aphasia (PPA), progressive supranuclear palsy (PSP), Lewy body diseases (LBD), Huntington's disease (HD), and controls (Ctrl). Group differences were assessed by ANCOVA adjusted for age and sex. Diagnostic performance was evaluated by ROC analysis.

Results: All four biomarkers were significantly elevated in AD versus controls and all other diseases ($p < 0.01$ to $p < 0.0001$), showing a highly concordant pattern that discriminated AD from controls (AUC 0.78-0.82) and other groups (AUC 0.79-0.93).

In contrast, PSP and HD displayed the lowest concentrations across all markers, below controls, with b-synuclein most affected in HD. Within the AD spectrum, $A^+T^-N^-$ individuals did not differ from controls, whereas $A^+T^+N^+$ patients showed significantly elevated concentrations versus both controls and the $A^+T^-N^-$ group ($p < 0.0001$). Concentrations were elevated in AD-MCI and AD-dementia ($p < 0.01$) and plateaued from the MCI stage onward. The four biomarkers were strongly intercorrelated across cohorts.

Conclusions: CSF synaptic biomarkers are consistently elevated in AD, apparent as early as the MCI stage, distinguishing AD from controls and other neurodegenerative disorders and underscoring their value for detecting AD-specific synaptic pathology. In contrast, reduced concentrations in PSP and HD, especially -synuclein in HD, may indicate distinct synaptic changes.

Their early plateau suggests these markers reflect a shared synaptic process rather than clinical severity, supporting their potential for monitoring synaptic integrity under disease-modifying therapies and as candidate pharmacodynamic endpoints in clinical trials.

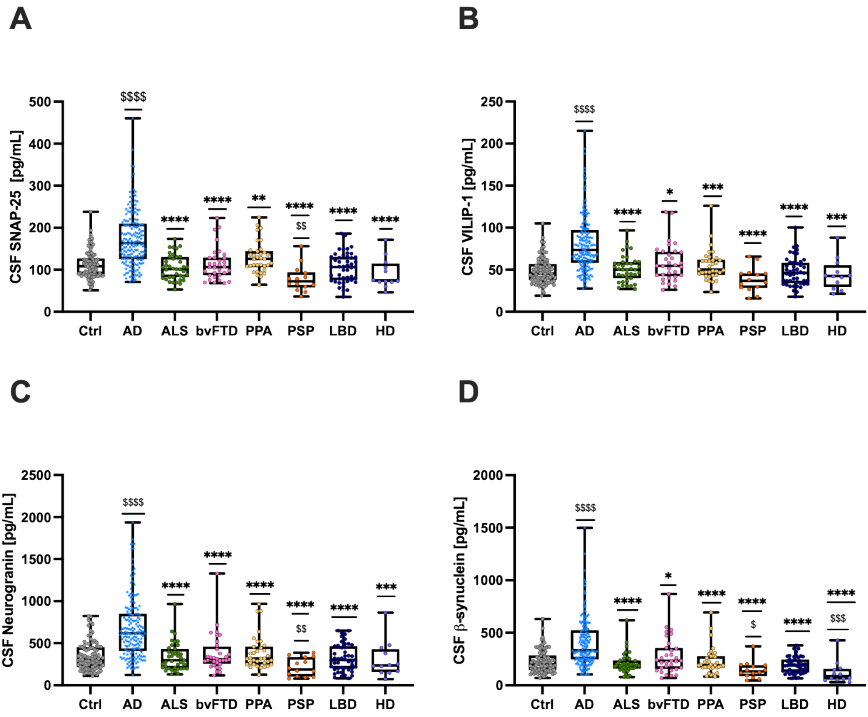


Figure 1 | Synaptic biomarker CSF concentrations in the diagnostic groups
A | CSF SNAP-25 [pg/mL]. B | CSF VILIP-1 [pg/mL]. C | CSF Neurogranin [pg/mL]. D | CSF b-synuclein [pg/mL].
Data are presented as individual data points with box and whisker plots for median and interquartile range (IQR).
*Group differences were assessed by ANCOVA adjusted for age and sex, followed by Tukey post-hoc test. Significance vs. controls (Ctrl) is indicated by $; significance vs. AD group by **.*

DGN-IN-2

Früherkennung von MCI und Alzheimer: Validierung eines webbasierten kognitiven Tests

Lukas Stenzel[1], Jun-Young Lee[2]
[1]Cogthera GmbH, München, Deutschland, [2]Seoul National University College of Medicine & SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Korea, Rep. of South

Hintergrund: Die frühzeitige Erkennung der Alzheimer-Krankheit (AD) ist entscheidend für den rechtzeitigen Einsatz therapeutischer Interventionen. Digitale kognitive Testverfahren ermöglichen ein niedrigschwelliges, ortsunabhängiges Screening und können zur Entlastung spezialisierter Versorgungsstrukturen beitragen.
Ziele: Ziel der Studie war die Validierung von ***CogScreen***, einem digitalen, selbstadministrierbaren Kurzscreening (Dauer < 10 Minuten) zur Detektion von amnestischem Mild Cognitive Impairment (aMCI) und AD.
Fragestellung: Kann CogScreen zwischen kognitiv unauffälligen Personen (CU), MCI und AD differenzieren?
Methoden: Insgesamt wurden 106 ältere Erwachsene (55–84 Jahre) rekrutiert und klinisch als CU (n = 35), aMCI (n = 37) oder AD (n = 34) klassifiziert. Alle Teilnehmenden absolvierten Cogscreen, bestehend aus einem Verbal Cued Recall Task und einem Digit Symbol Substitution Test. Die diagnostische Genauigkeit wurde mittels ROC-Analysen bestimmt und mit dem MMST verglichen. Zusätzlich wurden Korrelationen mit etablierten neuropsychologischen Referenzverfahren berechnet.
Ergebnisse: Beide Subtests zeigten signifikante Gruppenunterschiede ($p < 0{,}001$). Der Komposit-Score erreichte eine AUC von 0,876 für MCI (Cut-off = 0,64; Sensitivität = 0,865; Spezifität = 0,657) und 0,994 für AD (Cut-off = –0,59; Sensitivität = 0,971; Spezifität = 0,971). In der Differenzierung von aMCI übertraf Cogscreen den MMST signifikant (AUC = 0,638; $p = 0{,}001$). Es zeigten sich hohe Korrelationen mit dem CERAD-Gesamtscore ($r = 0{,}765$; $p < 0{,}001$) sowie mit dem MMST ($r = 0{,}722$; $p < 0{,}001$).
Schlussfolgerungen: Cogscreen ist ein schnelles, einfach durchführbares und digitales Screeningverfahren mit hoher diagnostischer Genauigkeit zur Detektion von MCI und AD und übertrifft den MMST in der Identifikation früher kognitiver Beeinträchtigungen.

Background: Early detection of Alzheimer's disease (AD) is essential for the timely initiation of therapeutic interventions. Digital cognitive assessments enable low-threshold, location-independent screening and may help reduce the burden on specialized healthcare services.
Objectives: The aim of this study was to validate CogScreen, a digital, self-administered brief screening tool (duration < 10 minutes) for the detection of amnestic mild cognitive impairment (MCI) and AD.
Research Question: Can CogScreen reliably differentiate between cognitively unimpaired individuals (CU), aMCI, and AD?
Methods: A total of 106 older adults (55–84 years) were clinically classified as CU (n = 35), MCI (n = 37), or AD (n = 34). Participants completed Cogscreen, comprising a verbal cued memory task and a digit symbol substitution task. Diagnostic accuracy was evaluated using ROC analyses and compared with the MMSE. Correlations with established neuropsychological reference measures were calculated.
Results: Both subtests showed significant group differences ($p < 0.001$). The composite score yielded an AUC of 0.876 for MCI (cut-off = 0.64; sensitivity = 0.865; specificity = 0.657) and 0.994 for AD (cut-off = –0.59; sensitivity = 0.971; specificity = 0.971). Cogscreen significantly outperformed the MMSE in distinguishing aMCI (AUC = 0.638; $p = 0.001$). Strong correlations were observed with the CERAD total score ($r = 0.765$; $p < 0.001$) and the MMSE ($r = 0.722$; $p < 0.001$).
Conclusions: Cogscreen is a rapid, easy-to -use and digital screening tool with high diagnostic accuracy for detecting MCI and AD and surpasses the MMSE in identifying early cognitive decline**.**

DGN-IN-6

Wirksamkeit eines appbasierten multimodalen Gedächtnistrainings bei Mild Cognitive Impairment

Lukas Stenzel[1]
[1]Cogthera GmbH, München, Deutschland

Hintergrund: Die Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) ist ein klinisches Syndrom mit erhöhtem Demenzrisiko, für das es derzeit kaum wirksame medikamentöse Therapien gibt. Digitale Anwendungen bieten Potenzial für nicht-pharmakologische Interventionen.
Ziele: Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit der Cogthera-App.
Fragestellung: Führt die Nutzung der Cogthera-App zusätzlich zur Standardversorgung bei Patienten:innen mit MCI zu signifikanten Verbesserungen der kognitiven Leistung und der Lebensqualität im Vergleich zur alleinigen Standardversorgung (CAU)?
Methoden: Multizentrische, randomisierte kontrollierte Pilotstudie (M3-Studie) mit 93 MCI-Patienten. Die Interventionsgruppe (N=47) nutzte die Cogthera-App (multimodales Gedächtnistraining) für 12 Wochen zusätzlich zur Standardversorgung (CAU). Die Kontrollgruppe (N=46) erhielt nur CAU. Endpunkte waren unter anderem ADAS-Cog und DEMQOL. Die Analyse erfolgte per ANCOVA (ITT-Population, MICE-Imputation).
Ergebnisse: Beim ADAS-Cog zeigte die Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung gegenüber der Kontrolle (p=0,007). Auch die Lebensqualität (DEMQOL) stieg signifikant stärker an (p=0,024). Responder-Analysen ergaben klinisch relevante Effekte mit einer NNT zwischen 3,17 (ADAS-Cog) und 4,73 (DEMQOL). Die Anwendung erwies sich als sicher und benutzerfreundlich.
Schlussfolgerungen: Die Cogthera-App verbessert effektiv kognitive Funktionen und die Lebensqualität bei MCI-Patienten:innen.

DGN-IN-50

Two Phase 3 Trials in Progress to Evaluate Xanomeline-Trospium for Alzheimer's Disease Agitation

George Grossberg[1], Yanqiu Shao[2], Ian Ramsay[2], Ron Marcus[2], Frank Scheiber[3], Rosalinda Sepulveda[2]
[1]St. Louis University School of Medicine, St. Louis, United States, [2]Bristol Myers Squibb, Princeton, United States, [3]Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. Agitation develops in approximately half of patients with AD, contributing to disease progression, poor quality of life, mortality risk, increased risk of institutionalization, and caregiver burden. With only two FDA-approved treatments for AD agitation, further treatment options are warranted. The M_1/M_4-preferring muscarinic agonist, xanomeline, previously showed antipsychotic activity in placebo-controlled trials in people with AD. Xanomeline combined with the peripherally restricted muscarinic receptor antagonist trospium chloride (KarXT) is FDA approved to treat schizophrenia#. In post hoc analyses of pooled data from the randomized, placebo-controlled EMERGENT trials, KarXT showed improvement in agitation in participants with acute schizophrenia exacerbations. These data suggest that KarXT may be effective in treating AD symptoms.
Objectives: Our aim is to evaluate the safety and efficacy of KarXT for the treatment of agitation in AD.
Methods: ADAGIO-1 (NCT07011732) and ADAGIO-2 (NCT07011745) are identical, ongoing, 14-week, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trials of participants aged 55-90 years with AD diagnosis, including biomarker confirmation of AD pathology and at least 2 weeks of agitation that meets the International Psychogeriatric

Association (IPA) consensus definition prior to screening. Participants also had a Neuropsychiatric Inventory (NPI)/NPI-Nursing Home Agitation/Aggression score ≥4 and by the Cohen-Mansfield Agitation Inventory-International Psychogeriatric Association (CMAI-IPA) Total Score ≥30 at screening and baseline visits.
Results: The trials are currently recruiting to enroll approximately 704 total participants. The primary endpoint is change from baseline to end of treatment in CMAI-IPA total score. The key secondary outcome measure is change from baseline in Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) scale score. Safety and additional efficacy measures will also be evaluated.
Conclusions: KarXT has the potential to be a new treatment for AD agitation based on muscarinic receptor agonism.
Declaration: Xanomeline/Trospium (KarXT) is not approved in Germany.

DGN-IN-85

Two Phase 3 Trials in Progress to Evaluate Xanomeline-Trospium for Alzheimer's Disease Cognition

Jeffrey L. Cummings[1], William Horan[2], Dongmei Liu[3], Jessica Stanek[3], Codrin Lungu[3]
[1]University of Nevada, Las Vegas, United States, [2]University of California, Los Angeles, United States, [3]Bristol Myers Squibb, Princeton, United States

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia and is characterized by progressive cognitive decline, including impairment of memory, semantic, and executive abilities. Unmet need remains in the AD therapeutic landscape, as treatments that further improve cognitive function and address neuropsychiatric symptoms are needed. In previous research, the M1/M4 preferring muscarinic receptor agonist xanomeline improved cognition and psychosis in people living with AD, but cholinergic adverse events (AEs) associated with peripheral muscarinic receptor activation halted further assessment. The dual M1/M4 preferring muscarinic receptor agonist xanomeline combined with the peripherally restricted muscarinic receptor antagonist trospium chloride (KarXT) is the first muscarinic agonist approved by the FDA to treat schizophrenia#. The mechanism of action and historical clinical data suggest that KarXT may be effective in treating AD symptoms.
Objectives: Our aim is to evaluate the efficacy and safety of KarXT for the treatment of cognitive impairment in AD.
Methods: MINDSET-1 (NCT06976216) and MINDSET-2 (NCT06976203) are identical, global, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trials to evaluate the efficacy and safety of KarXT for the treatment of cognitive impairment associated with mild to moderate AD. Inclusion criteria include individuals aged 60-85 years with a primary confirmed diagnosis of stage 4 or 5 AD, confirmed diagnosis of AD pathology, MMSE score 12-22. Participants on AChEI and/or memantine must be on a stable dosage for ≥12 weeks prior to screening and maintain the dose for the trial duration. Exclusion criteria include a significant or severe medical condition, primary psychiatric diagnosis, previous exposure to KarXT or currently undergoing treatment with disease-modifying anti-amyloid therapies for AD in the past 6 months, and significant pathological findings on brain MRI at screening. Participants will be randomized 1:1 to either placebo or KarXT.
Total trial duration is approximately 58 weeks, including up to 6 weeks for screening, 24 weeks for treatment, and a 4-week safety follow-up period, with an optional 24-week open-label extension period. Participants will be titrated to the maximum suitable KarXT dose based on tolerability, with the option to reduce the dose based on tolerability.
Results: MINDSET-1 and MINDSET-2 will each enroll approximately 586 participants. The primary endpoints are change from baseline to week 24 in ADAS-Cog11 and CIBIC+. Secondary efficacy endpoints are change from baseline in ADCS-ADL and change from baseline in NPI-10 at week 24. Safety measures include incidence of AEs, serious AEs, AEs of special interest, AEs leading to trial drug intervention discontinuation, AEs leading to trial discontinuation, and AEs leading to death, as well as clinically significant changes in vital signs, electrocardiogram tests, Columbia-Suicide Severity Rating Scale tests, and safety laboratory tests.

Conclusions: KarXT has the potential to be a first-in-class treatment for cognition in AD, with a unique mechanism of action based on muscarinic receptor agonism.
Declaration: Xanomeline/Trospium (KarXT) is not approved in Germany.

DGN-IN-93

Real-World Clinical Outcomes with Lecanemab in APOE ε4 Heterozygotes and Non-Carriers: Findings from the LEADER Study

Curtis Schreiber[1], Brent Berry[2], Christian Camargo[3], Tinatin Chabrashvili[4], Gregory Cooper[5], Nick Frost[6], Sam Giles[7], Cara Leahy[8], Michael Rosenbloom[9,10,11], Marwan Sabbagh[12], Martin Sadowski[13,14,15], Paul Schulz[16], Jose Soria[17,18], Babak Tousi[19], David Weisman[20], Feride Frech[21], Courtney Adams[21], Daryl Rhys Jones[21]
[1]Missouri Memory Center, Citizens Memorial Hospital, Bolivar, MO, United States, [2]Minneapolis Clinic of Neurology, Minneapolis, MN, United States, [3]Department of Neurology and Evelyn F. McKnight Brain Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, United States, [4]SUNY Upstate Medical University, NY, United States, [5]Norton Neuroscience Institute, 4915 Norton Healthcare Blvd, Louisville, KY, United States, [6]University of Utah Department of Neurology, Salt Lake City, UT, United States, [7]Memory Treatment Centers, Jacksonville Beach, FL, United States, [8]Memorial Healthcare Institute for Neuroscience, Owosso, MI, United States, [9]Memory and Brain Wellness Center, University of Washington, Seattle, WA, United States, [10]Department of Neurology, University of Washington, Seattle, WA, United States, [11]University of Washington Alzheimer's Disease Research Center, Ninth and Jefferson Building, Harborview Campus, 908 Jefferson Street, Seattle, WA, United States, [12]Department of Neurology, Barrow Neurological Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ, United States, [13]Department of Neurology, NYU Langone Health, New York, NY, United States, [14]Department of Psychiatry, NYU Langone Health, New York, NY, United States, [15]Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, NYU Langone Health, New York, NY, United States, [16]Neurocognitive Disorders Center, Department of Neurology, The McGovern Medical School of UTHealth-Houston, Houston, TX, United States, [17]The Neuron Clinic, Chula Vista, CA, United States, [18]Department of Neurosciences, University of California San Diego, La Jolla, CA, United States, [19]Cleveland Clinic, Cleveland, OH, United States [20]Abington Neurological Associates, Abington, PA, United States, [21]Eisai Inc., Nutley, NJ, United States

Background/Objectives: Real-world data describing lecanemab clinical and safety outcomes by apolipoprotein E (APOE ε4) status, including amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) incidence, remain limited. The objective of this interim analysis from LEADER was to characterize the clinical outcomes with lecanemab in APOE ε4 heterozygotes and non-carriers (APOE ε4 homozygotes were excluded to align with the ex-US label).
Methods: LEADER is a multicenter, retrospective, real-world study conducted across 15 geographically diverse U.S. neurology practices. Sites abstracted deidentified medical chart data for patients who received ≥7 biweekly intravenous lecanemab infusions. This descriptive analysis assessed clinician-reported change in disease stage from baseline to last follow-up, with improvement defined as a shift from mild Alzheimer's disease dementia to mild cognitive impairment (data cutoff: March 26, 2026).
Results: Of 309 patients in LEADER, 256 were included in this analysis (excluding APOE ε4 homozygotes): 155 (50.2%) were heterozygous and 101 (32.7%) were noncarriers. ARIA—edema/effusion (ARIA-E) occurred in 12 (7.7%) heterozygotes and 7 (6.9%) noncarriers. No intracerebral hemorrhages (>1cm) occurred. Mean treatment duration at last follow-up was 471.3 and 437.6 days, respectively. Over the observation period, 85.2% of heterozygotes were stable or improved (80.0% stable; 5.2% improved) and 87.1% of noncarriers were stable or improved (81.2% stable; 5.9% improved).
Conclusions: ARIA-E occurred in 7.4% of patients and 86.0% were reported as stable or improved over a mean observation period of 458.0 days. Similar outcomes were observed in APOE ε4 heterozygotes and noncarriers. The full data set (data cutoff: May 2026) will further characterize real-world clinical outcomes including ARIA risk and disease progression across APOE ε4 heterozygotes and noncarriers.

DGN-IN-171

Interim long-term OLE data for trontinemab from Brainshuttle™ AD

Timo Grimmer[1], Luka Kulic[2], Fabien Alcaraz[2], Gregory Klein[2], Carsten Hofmann[2], João A. Abrantes[2], Denise Sickert[2], Jakub Wojtowicz[2], Ruth Croney[3], Silke Ahlers[4], Paul Delmar[2], Frank Boess[2], Christopher A. S. Lane[3], Marion Monchalin[2], Geoffrey A. Kerchner[2], Catherine J. Mummery[5], Reisa Sperling[6], Hanno Svoboda[2], Janice Smith[3]

[1]Clinic for Neurocogntitve Disorders, Technical University of Munich, TUM Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany, [2]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [3]Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom, [4]Excelya Germany GmbH, Mannheim, Germany, [5]Queen Square Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom, [6]Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States

Background: Trontinemab is a novel bispecific 2+1 Brainshuttle™ Aβ-targeting IgG1 monoclonal antibody, specifically engineered for efficient transferrin receptor 1-mediated transport across the blood-brain barrier. Trontinemab has demonstrated robust and rapid Aβ plaque clearance, a low incidence of amyloid-related imaging abnormalities-edema (ARIA-E; <5%), and significant downstream biomarker effects in plasma and cerebrospinal fluid.

Objectives: We present the latest safety, imaging, and plasma biomarker results of trontinemab in participants with Alzheimer's disease (AD) in the Phase Ib/IIa Brainshuttle™ AD study (NCT04639050), including initial results from the ongoing open-label extension (OLE).

Methods: Brainshuttle™ AD is a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in participants aged 50–85 years with mild cognitive impairment or mild-to-moderate AD, and baseline amyloid positron emission tomography (PET) burden >50 centiloids (CL). The study consists of four parts: dose escalation (Part 1), dose expansion (Part 2), pharmacodynamics (Part 3), and OLE (Part 4).

Participants who reached amyloid negativity (≤24 CL) by last PET scan during Part 1–3 or at OLE baseline received 1.8 or 3.6 mg/kg trontinemab every 12 weeks (Q12W); amyloid-positive participants were dosed with 1.8 or 3.6 mg/kg trontinemab every 4 weeks (Q4W) for ≤24 weeks before switching to Q12W. Amyloid PET was acquired at OLE Week 49 for Q12W participants and more frequently for amyloid-positive participants. Plasma was frequently analyzed with the Roche Elecsys® NeuroToolkit from OLE baseline through Week 49.

Results: Preliminary OLE data (data snapshot: 2025-09-05) from 126 participants previously enrolled in Part 1+2 included: Q4W group previously receiving placebo (n=22), Q4W group previously receiving trontinemab (n=23), and Q12W group previously receiving trontinemab (n=81). Median OLE treatment duration was 252–254 days across groups.

During the OLE, previously untreated participants had rapid and robust amyloid PET reductions, consistent with results in Part 1+2. Previously treated participants in both the Q4W and Q12W groups showed further amyloid PET reductions. Amyloid Aβ42/40 and downstream plasma biomarkers, including pTau217, pTau181, and GFAP, remained stable or further normalized.

Preliminary results indicate a sustained, favorable safety and tolerability profile of trontinemab with no new safety signals. The most frequently reported treatment-emergent adverse events were mild-to-moderate infusion-related reactions, reported by 4.3–22.7% across groups. Incidence of ARIA-E was low (<5% in each group).

Conclusions: Interim data from the ongoing Brainshuttle™ AD OLE support trontinemab's safety and tolerability profile and show amyloid PET and plasma results that are consistent with Part 1+2 of the study, supporting the Q12W maintenance dosing now being evaluated in the 2 TRONTIER Phase III studies.

The favorable results also support the evaluation of the efficacy and safety of trontinemab in cognitively unimpaired participants who show biological markers of AD in the planned PrevenTRON trial. This randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, Phase III study will use the Elecsys Phospho-Tau (217P) Plasma assay to identify participants at high risk of cognitive decline. Efficacy will be assessed through comparison of trontinemab with placebo, on time to clinical progression (Clinical Dementia Rating-Global Score of >0). Secondary endpoints will include the Cognitive Function Instrument and cognitive scales, including Logical Memory.

DGN-WP-4

DiCoDi-Short® (Digital Cognitive Diagnostics-Short): ein zehnminütiges kognitives Screening für Menschen mit und ohne Schwerhörigkeit

Isabell Ballasch[1,2], Marietta Meka[2,3,4], Jan-Patric Schmid[3], Elke Kalbe[2], Christian Vorstius[5], Josef Kessler[1,2]
[1]Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland, [2]Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland, [3]KOJ Hearing Research Center, Achern, Deutschland, [4]Universität zu Köln, Humanwissenschaftliche Fakultät, Köln, Deutschland, [5]Bergische Universität Wuppertal, Institut für Psychologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Häufig eingesetzte Kognitionstests erfolgen meist über mündliche Aufgabenstellungen, wodurch es zu einer falschen Pathologisierung von Personen mit Schwerhörigkeit kommen kann [1]. Zudem bestehen in der klinischen Praxis häufig begrenzte personelle und zeitliche Ressourcen, was die Notwendigkeit schnell durchführbarer Kognitionstests unterstreicht. Vor diesem Hintergrund wurde eine Kurzversion des 30-minütigen DiCoDi® (Digital Cognitive Diagnostics) entwickelt – der DiCoDi-Short® - ein digitales kognitives Screening für Personen mit und ohne Schwerhörigkeit, das in zehn Minuten durchführbar ist.
Ziele: Ziel war es, eine Kurzversion des ursprünglichen DiCoDi® zu entwickeln.
Fragestellung: Wie unterscheidet sich die Klassifikationsgenauigkeit des DiCoDi-Short® von der Langversion?
Methoden: Der DiCoDi® umfasst ursprünglich neun Subtests (s. Tabelle 1) und dauert ca. 30 Minuten. Alle Items und Instruktionen wurden visuell auf einem Tablet präsentiert.
Insgesamt wurden 373 Personen untersucht, davon 200 Kontrollpersonen (Frauen *n*=116 (58,0%), Alter x̄=67,48±12,2 Jahre) und 173 Personen mit Schwerhörigkeit (Frauen *n*=81 (46,8%), Alter x̄=72,86±8,7 Jahre).
Anhand eines kombinierten Indexes bestehend aus Trail-Making-Test A (Cut-Off ≤ 16 Prozentrang), Trail-Making-Test B (Cut-Off ≤ 16 Prozentrang), Verbal Paired Associates der Wechsler Memory Scale-IV (Cut-Off ≤ 15 Punkte), Buchstaben-Zahlen-Folgen der Wechsler Adult Intelligence Scale (Cut-Off ≤ 7 Wertpunkte) und der Supermarktaufgabe des DemTect^{Ear} (Cut-Off ≤ 15 Punkte) wurde die gemeinsame Stichprobe aus Kontrollgruppe und Personen mit Schwerhörigkeit in zwei Gruppen eingeteilt:
1. Ohne kognitive Beeinträchtigung (*n*=314; Frauen *n*=170 (54,1%), Alter x̄=69,38±11,1 Jahre) und;
2. Mit kognitiver Beeinträchtigung (*n*=58; Frauen *n*=27 (46,6%), Alter x̄=72,93±9,8 Jahre).
Für die Einteilung in die Gruppe mit kognitiver Beeinträchtigung mussten abweichende Ergebnisse in mindestens drei der genannten Tests vorliegen.
Es wurde eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analyse für alle DiCoDi®-Subtests und die Gesamtwerte (DiCoDi® und DiCoDi-Short®) für den Vergleich von Personen mit vs. ohne kognitive Beeinträchtigung durchgeführt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC=Area Under the Curve) diente der Bestimmung der Diskriminationsgüte.
Ergebnisse: Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der ROC-Analyse für jeden DiCoDi®-Subtest hinsichtlich des Vergleichs von Personen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung. Die Ergebnisse der ROC-Analyse deuten auf eine moderate bis gute Vorhersagegenauigkeit der DiCoDi®-Subtests hin.

	Wortpaare merken	Wortpaare merken verzögerter Abruf	Trail Making A	Trail Making B	Zahlen und Buchstaben sortieren	Konzen-tration und Aufmerk-samkeit	Kreishüpfen	Zeitgefühl	Farb-Figuren Test
AUC-Wert	0,78	0,81	0,75	0,79	0,67	0,76	0,71	0,56	0,64

Tabelle 1. AUC-Werte der DiCoDi®-Subtests im Vergleich von Personen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung.

Basierend auf der höchsten AUC und vor dem Hintergrund einer vorgegebenen limitierten Durchführungszeit von zehn Minuten sowie einer umfassenden Abdeckung von kognitiven Domänen wurden die folgenden vier Subtests in entsprechender Reihenfolge für den DiCoDi-Short® ausgewählt:

Wortpaare merken: kurzfristiges Gedächtnis (5 min)
Trail Making B: Exekutive Funktionen + Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (3 min)
Konzentration und Aufmerksamkeit: Konzentration (1,5 min)
Wortpaare merken verzögerter Abruf: mittelfristiges Gedächtnis (1 min)

Die AUC des DiCoDi®-Gesamtwerts zur Unterscheidung von Personen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung beträgt 0,85 für die Originalversion, während die Kurzform DiCoDi-Short® eine AUC von 0,82 erreicht.
Schlussfolgerungen: Der DiCoDi-Short® ist ein digitales kognitives Screening, das in nur zehn Minuten zentrale kognitive Domänen erfasst und dabei lediglich eine geringfügig niedrigere Klassifikationsgenauigkeit als die Langversion zeigt.
Referenz:
1. Völter et al. (2020). *HNO, 68*(3)

DGN-WP-14

Gewebespezifische Expression von brain derived Tau (BD-Tau) und Big-Tau bei der Alzheimer-Krankheit und der Amyotrophen Lateralsklerose

Samir Abu Rumeileh[1], Henning Großkopf[1], Arthur Guthknecht[1], Alexander Mensch[1], Dirk Osterloh[2], Antonia Ratti[3], Julian Conrad[4], Caroline Stapf[1], Julia Krippner[1], Patrick Öckl[5], Gisela Stoltenburg[6], Alessio Maranzano[3], Petra Steinacker[1], Christopher M. Weise[1], Lorenzo Barba[1], Lucio D´anna[7], Hans-Wolfgang Klafki[8], Jens Wiltfang[8], Vincenzo Silani[3], Lutz Frölich[9], Nicola Ticozzi[3], Lucrezia Hausner[9], Dietmar Thal[10], Jochen H. Weishaupt[5], Ingolf Lachmann[2], Federico Verde[3], Markus Otto[1]
[1]Universitätsklinikum Halle, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland, [2]Roboscreen, Leipzig, Deutschland, [3]IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Klinik für Neurologie und Labor, Mailand, Italy, [4]Universitätsmedizin Mannheim, Neurologische Klinik, Mannheim, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland, [6]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Zell- und Neurobiologie, Berlin, Deutschland, [7]Charing Cross Hospital, Imperial College, London, United Kingdom, [8]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Psychiatrie, Göttingen, Deutschland, [9]Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Gerontopsychiatrie, Mannheim, Deutschland, [10]Labor für Neuropathologie, KU Leuven, Leuven, Belgium

Hintergrund: Das zentrale Nervensystem exprimiert überwiegend niedermolekulares Tau (brain derived Tau, BD-Tau), während periphere Gewebe hochmolekulare Isoformen (Big Tau) exprimieren. In jüngster Zeit hat sich BD-Tau als präziser Biomarker im Liquor und im Blut zur In-vivo-Detektion der Alzheimer-Pathologie etabliert. Eine systematische Analyse der Verteilung von BD-Tau in zentralen und peripheren Geweben bei Alzheimer-Krankheit (AD) im Vergleich zu Kontrollen und zur amyotrophen Lateralsklerose (ALS), einer rasch progredienten neurodegenerativen Erkrankung, fehlt jedoch bislang.
Methoden: Serum- und Liquor-BD-Tau wurden mittels eines kommerziellen Simoa-Immunoassays in einer multizentrischen Kohorte mit ALS (n = 139), AD (n = 101) und Kontrollen (n = 75) gemessen. Dieselben Serumproben wurden zusätzlich mit einem neuartigen „Zwei-Schritt-Ansatz" analysiert, der eine präanalytische BD-Tau-Immunpräzipitation (BD-Tau-IP) mit anschließender Simoa-basierter Quantifizierung umfasste. Parallel wurde ein massenspektrometrisches Protokoll entwickelt, um BD-Tau- und Big-Tau-Spezies in Hirn- (n = 16) und Muskelgewebeproben (n = 10) über die diagnostischen Gruppen hinweg zu charakterisieren.
Ergebnisse: Mit dem kommerziellen Assay waren die Serum-BD-Tau-Spiegel sowohl bei AD als auch bei ALS im Vergleich zu den Kontrollen erhöht (beide $p < 0{,}001$), wobei die Werte bei AD höher als bei ALS lagen ($p < 0{,}001$). Die CSF-BD-Tau-Konzentrationen waren ausschließlich bei AD im Vergleich zu ALS und Kontrollen erhöht (beide $p < 0{,}001$). Nach BD-Tau-IP zeigten sich signifikant erhöhte Serum-BD-Tau-Werte ausschließlich bei AD, während sich der Biomarker in den

ALS-Proben nicht mehr von den Kontrollen unterschied. Die Massenspektrometrie detektierte sowohl BD-Tau- als auch Big-Tau-Spezies in allen Hirnproben unabhängig von der Diagnose, mit erhöhten BD-Tau-Spiegeln in AD-Gehirnen. Im Gegensatz dazu exprimierte Muskelgewebe ausschließlich Big Tau, ohne nachweisbares BD-Tau.
Schlussfolgerungen: Bei AD ist eine erhöhte BD-Tau-Expression im Gehirn mit deutlich erhöhten BD-Tau-Spiegeln im Liquor und im Blut assoziiert. Bei ALS hingegen ist die BD-Tau-Expression im Gehirn nicht erhöht, was mit unveränderten BD-Tau-Konzentrationen im Liquor und Serum nach BD-Tau-IP übereinstimmt.
Die mit dem kommerziellen Immunoassay gemessene Erhöhung des Serum-BD-Tau bei ALS reflektiert wahrscheinlich eine Kreuzreaktivität mit aus Muskelfasern stammenden Big-Tau-Spezies, wie bereits für Phospho-Tau-Isoformen beschrieben wurde. Der Zwei-Schritt-Ansatz einschließlich BD-Tau-IP reichert BD-Tau im Blut selektiv an und verbessert die diagnostische Spezifität des Biomarkers erheblich, indem störende periphere Tau-Beiträge eliminiert werden.

DGN-WP-39

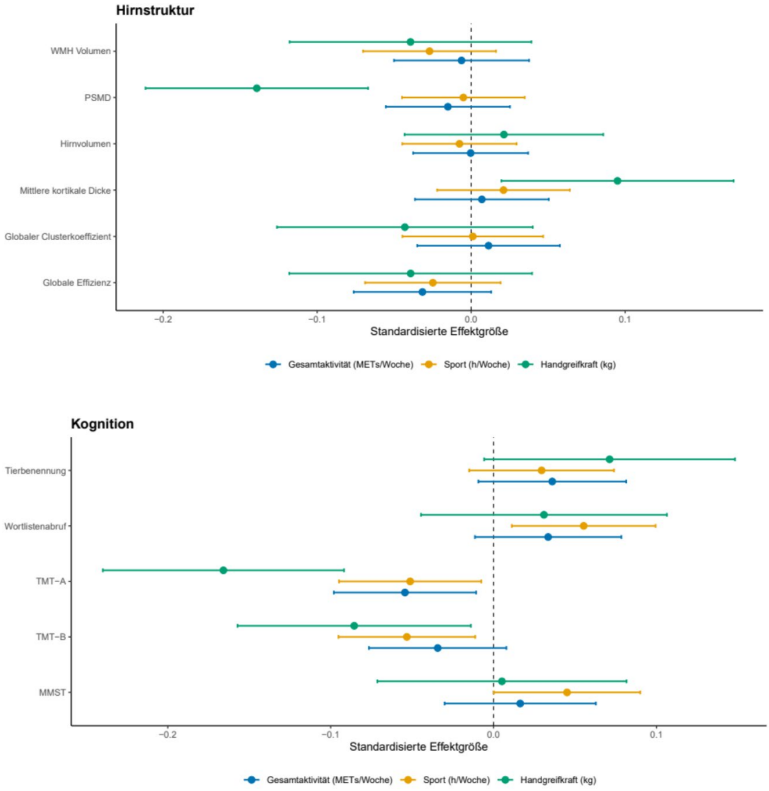
Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, Hirnstruktur und kognitiver Leistungsfähigkeit in einer populationsbasierten Kohorte

Jenna Schellin[1], Märit Jensen[1], Götz Thomalla[1], Bastian Cheng[1], Felix Leonard Nägele[1], Marvin Petersen[1], Raphael Twerenbold[2], Marie Neumann[3], Mona Herden[4], Nils Schumacher[4]
[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Epidemiologisches Studienzentrum, Hamburg, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Deutschland, [4]Universität Hamburg, Institut für Bewegungswissenschaften, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Körperliche Aktivität ist mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit sowie einem reduzierten Demenzrisiko assoziiert und stellt daher einen Ansatzpunkt zur Prävention kognitiven Abbaus dar. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch bislang nicht vollständig geklärt. Sowohl neurodegenerative als auch vaskuläre Prozesse werden als mögliche Mechanismen diskutiert, über die körperliche Aktivität die kognitive Funktion unterstützen kann.
Ziele: Untersuchung der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Maßen körperlicher Aktivität, strukturellen MRT-Parametern und kognitiver Leistungsfähigkeit.
Fragestellungen:
1. Sind Gesamtaktivität, Sport und Muskelkraft mit strukturellen MRT-Markern assoziiert?
2. Gibt es einen Zusammenhang der körperlichen Aktivität mit kognitiver Funktion?
3. Zeigen sich differenzielle Effekte einzelner Aktivitätsmaße?

Methoden: Die Analysen basieren auf Daten der Hamburg City Health Study (HCHS), einer prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie mit Erwachsenen im Alter von 45–74 Jahren aus Hamburg. Für die vorliegende Querschnittsanalyse wurden 2.592 Teilnehmende mit verfügbaren Daten zu körperlicher Aktivität und struktureller MRT-Parametern eingeschlossen. Körperliche Aktivität wurde mittels Gesamtaktivität (metabolische Äquivalente (MET)/Woche), Sportaktivität (Stunden/Woche) sowie Handgreifkraft (kg) erfasst.
Bildgebende Endpunkte umfassten White Matter Hyperintensity (WMH) Volumen, Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD), kortikale Dicke und globales Hirnvolumen sowie Maße der strukturellen Konnektivität (Globale Effizienz, Globaler Clusterkoeffizient).
Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde anhand einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie erhoben, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktion, Gedächtnis und verbale Flüssigkeit umfasst. Die Assoziation von körperlicher Aktivität mit strukturellen MRT-Markern sowie Kognition wurde mittels multivariabler Regressionsmodelle unter Einbeziehung der Parameter Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und vaskulären Risikofaktoren untersucht.

Ergebnisse: Vorläufige Analysen zeigen eine signifikante Assoziation höherer Handgreifkraft mit günstigerer mikrostruktureller Integrität der weißen Substanz (niedrigeres PSMD (β = -0,139; 95% CI [-0,212, -0,067])) sowie größerer kortikaler Dicke (β = 0,095; 95% CI [0,019, 0,170]). Für Gesamtaktivität (MET/Woche) und Sportaktivität bestanden nach vollständiger Adjustierung keine unabhängigen Zusammenhänge mit strukturellen MRT-Markern. Parameter der strukturellen Konnektivität zeigten keine robusten Assoziationen mit körperlicher Aktivität.
Im Hinblick auf die kognitive Funktion zeigte sich eine unabhängige Assoziation von Sportaktivität mit besserer Verarbeitungsgeschwindigkeit (β = -0,046; 95 %-KI [-0,109; -0,029]) und Exekutivfunktion (β = -0,051; 95 %-KI [-0,092; -0,010]). Für die Handgreifkraft zeigte sich in denselben Domänen ein signifikanter Zusammenhang (Verarbeitungsgeschwindigkeit: β = -0,166; 95 %-KI [-0,240; -0,092], Exekutivfunktion: β = -0,086; 95 %-KI [-0,157; -0,014]). Für die Gesamtaktivität ergab sich keine signifikante Assoziation.
Schlussfolgerungen: In dieser populationsbasierten Querschnittstudie zeigte sich insbesondere für die Handgreifkraft eine Assoziation mit strukturellen Hirnveränderungen und kognitiver Funktion, unabhängig von klassischen vaskulären Risikofaktoren. Global erfasste, selbstberichtete Aktivitätsmaße zeigten hingegen keine unabhängigen Assoziationen mit strukturellen Hirnparametern. Die Studie liefert Einblicke in den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, Hirnstruktur und kognitiver Leistungsfähigkeit. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen kann dazu beitragen, gezielte Präventionsstrategien zur Reduktion des Demenzrisikos zu entwickeln.



DGN-WP-44

Konversion von MMST und MoCA zu neu validierten DemTect-Werten

Elena Hoffmann[1], Isabell Ballasch[1], Josef Kessler[1], Elke Kalbe[2], Jannik Scheffels[3]
[1]Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland, [2]Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland, [3]Universität Bonn, Institut für Psychologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Kognitive Screenings wie der MMST [1], der MoCA [2] und der DemTect [3] werden routinemäßig zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen und dementieller Erkrankungen eingesetzt und zählen zu den am häufigsten verwendeten Testinstrumenten in Deutschland [4].
Eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Screeningverfahren ist von zentraler Bedeutung, da sie die Interpretation von Testergebnissen über unterschiedliche Settings und Zeitpunkte hinweg erleichtert und die klinische Entscheidungsfindung unterstützt. Für die genannten Verfahren wurden bereits Konkordanzanalysen durchgeführt [5], jedoch nicht für die neu nach Alter, Bildung und Geschlecht korrigierte DemTect-Version [6].
Ziele: Berechnung aktualisierter Konversionswerte zwischen der neu transformierten DemTect-Version, dem MMST und dem MoCA.
Fragestellung: Lassen sich für die neu transformierte Version des DemTect Konversionswerte mit dem MMST und dem MoCA bestimmen?
Methoden: Analysiert wurden Routinedaten von PatientInnen, die mindestens zwei der drei kognitiven Screeningverfahren (DemTect, MMST, MoCA) absolviert hatten. Auf Basis dieser Gesamtstichprobe erfolgte die Bildung dreier Subkohorten entsprechend der jeweils zeitgleich durchgeführten Testkombinationen. Für die Testkombinationen DemTect-MMST lagen Daten für *n*=3948 vor, für DemTect-MoCA für *n*=475 und für MoCA-MMST für *n*=593. Eine detaillierte Beschreibung der Kohorten ist in Tabelle 1 dargestellt.
Die Konversionswerte wurden mittels Equipercentile Equating im Single-Group-Design mit loglinearer Glättung (Grad 3) und 1000 Bootstrap-Replikationen berechnet. Zur Erstellung der Konkordanztabellen wurde für Wertebereiche mit sehr geringer Fallzahl eine lineare Interpolation vorgenommen. Konkret betrifft dies Werte unterhalb des 0.5-Perzentils der jeweiligen Testverteilung.

	Kohorten		
	DemTect-MMST(n=3948)	**DemTect-MoCA(n=475)**	**MoCA-MMST(n=593)**
Alter M±SD	65.25±15.87	66.29±15.05	66.92±14.46
Geschlecht	♀=45.20%; ♂=54.80%	♀=49.30%; ♂=50.70%	♀=46.50%; ♂=53.50%
Bildung≥12Jahre	37.80%	35.80%	35.60%
Bildung<12Jahre	62.20%	64.20%	64.40%
Kognition[Range]		M±SD	
DemTect[0-18]	13.35±3.89	13.50±3.47	–
MoCA[1-30]	–	21.80±5.50	21.40±5.79
MMST[1-30]	26.04±4.25	–	25.56±4.03

Tabelle 1. Deskriptive Statistik.

DemTect-Wert →Äquivalenter-MMST-Wert	DemTect-Wert →Äquivalenter-MoCA-Wert	MoCA-Wert →Äquivalenter-MMST-Wert
0→0	0-1→0	0→0
1→2	2→1	1→2
2→5	3→2	2→4
3→9	4→4	3→6
4→12	5→7	4→8
5→15	6→9	5→12
6→17	7→11	6→14
7→18	8→13	7→15
8→21	9→15	8→16
9→22	10→17	9→17
10→24	11→18	10→18
11→25	12→20	11→19
12→26	13→21	12-13→20
13.14→27	14→23	14→21
15→28	15→24	15-16→22
16.17→29	16→25	17→23
18→30	17→27	18-19→24
	18→29	20→25
		21-22→26
		23-24→27
		25→28
		26-28→29
		29-30→30

Tabelle 2. Konversionswerte.

Anmerkungen. Lineare Interpolation für Wertebereiche unterhalb des 0.5-Perzentils: DemTect <3 (DemTect-MMST), DemTect <4 (DemTect-MoCA), MoCA <5 (MoCA-MMST). Nicht alle möglichen Testwerte erscheinen in der Tabelle, da beim Equipercentile Equating mehrere Werte eines Tests demselben äquivalenten Wert des Vergleichstests entsprechen können.

Ergebnisse: Die ausführlichen Ergebnisse der Konversionswerte sind in Tabelle 2 dargestellt. Sie zeigt die jeweiligen Konkordanzbereiche der Testwerte sowie deren äquivalente Umrechnung zwischen den Screeningverfahren. Da beim Equipercentile Equating äquivalente Testwerte über gleiche Prozentränge definiert sind, ist eine bidirektionale Umrechnung der Testwerte möglich.

Zudem wurden die Zusammenhänge zwischen den Screeningverfahren mittels Spearman-Rangkorrelation innerhalb der jeweiligen Subkohorten untersucht. Für die Kohorte DemTect-MMST ergab sich eine Korrelation von r_s=.68, für DemTect-MoCA von r_s=.72 und für MoCA-MMST von r_s=.76 (alle p<.001).

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Konversionswerte ermöglichen eine verbesserte Vergleichbarkeit zwischen den drei etablierten kognitiven Screenings in Deutschland und können so die Interpretation kognitiver Testergebnisse über unterschiedliche Instrumente hinweg erleichtern.

Referenzen:

1.Kessler et al.(1990).MMST.Hogrefe.
2.Nasreddine et al.(2005).JAGS,53(4),695–699.
3.Kessler et al.(2000).Psycho,26,343–347.
4.Kalbe et al.(2017).DNP,18(6),32–39.
5.Scheffels et al.(2018).Nervenarzt,89,1371–1377.
6.Ballasch et al.,Manuskript eingereicht

DGN-WP-107

Serum NfL und Atlas-basierte Volumetrie verbessern die Differenzialdiagnose von bvFTD und Depression

Leonie Werner[1], Petra Steinacker[2], Sarah Anderl-Straub[1], Hans-Jürgen Huppertz[3], Zeljko Uzelac[1], Steffen Halbgebauer[1], Patrick Öckl[1,4], Janine Diehl-Schmid[5,6], Klaus Fassbender[7], Johannes Kornhuber[8], Matthias Schroeter[9,10], Jens Wiltfang[11,12], Martin Lauer[13], Johannes Levin[14,15], Klaus Fliessbach[16], Johannes Prudlo[17,18], Holger Jahn[19], Ingo Uttner[1], Carlos Schönfeldt-Lecuona[20], Markus Otto[2]

[1]Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland, [2]Marthin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Halle, Halle (Saale), Deutschland, [3]Klinik Lengg, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich, Schweiz, [4]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Ulm, Deutschland, [5]kbo-Inn-Salzach-Klinikum, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin, Geriatrie und Neurologie, Wasserburg/ Inn, Deutschland, [6]Technische Universität München, School of Medicine and Health, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland, [7]Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Erlangen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Erlangen, Deutschland, [9]Universitätsklinikum Leipzig, Tagesklinik für Kognitive Neurologie, Leipzig, Deutschland, [10]Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland, [11]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Göttingen, Deutschland, [12]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Göttingen, Deutschland, [13]Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Würzburg, Deutschland, [14]Ludwig-Maximilian-Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [15]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), München, Deutschland, [16]Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bonn, Deutschland, [17]Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland, [18]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Rostock-Greifswald, Deutschland, [19]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Hamburg, Deutschland, [20]Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch progrediente Verhaltensveränderungen wie Apathie, Empathiemangel und Enthemmung gekennzeichnet ist. Aufgrund der dominierenden Verhaltenssymptome erhalten Betroffene insbesondere im Frühstadium der Erkrankung häufig zunächst eine psychiatrische Diagnose, meist eine Depression. Da in diesem Stadium oft nur eine geringe Hirnatrophie vorliegt, bislang keine spezifischen Blut- oder Liquor-basierten Biomarker etabliert sind und die Diagnose primär auf klinischen Kriterien beruht, ist die Abgrenzung zur Depression häufig schwierig. Die Neurofilament-Leichtkette, gemessen im Serum (sNfL), ist ein Marker für eine axonale Schädigung, der typischerweise bei neurodegenerativen, nicht jedoch bei primär psychiatrischen Erkrankungen erhöht ist. Zusätzlich ermöglicht eine Atlas-basierte Volumetrie (ABV) von MRT-Aufnahmen im Unterschied zur visuellen Befundung die quantitative Erfassung selbst kleinster regionaler Volumenveränderungen.

Ziele: Ziel der Studie war es zu untersuchen, (1) wie gut eine einmalige Messung von sNfL zwischen bvFTD und Depression differenzieren kann, (2) ob volumetrische MRT-Auswertungen a priori definierter Hirnregionen zwischen bvFTD und Depression unterscheiden, und (3) wie sich die diagnostische Trennschärfe dieser Biomarker anhand von ROC-Analysen vergleichen lässt. Ein besonderer Fokus lag auf der klinisch relevanten Subgruppe der möglichen bvFTD, die keine eindeutige Atrophie in der visuellen MRT-Befundung zeigt und somit klinisch besonders schwer von einer psychiatrischen Erkrankung abzugrenzen ist.

Methoden: Analysiert wurden sNfL-Konzentrationen sowie Hirnvolumina von 166 Patient:innen mit bvFTD, 84 Patient:innen mit Depression und 36 gesunden Kontrollen. Die bvFTD-Gruppe wurde gemäß den Kriterien nach Rascovsky et al. (2011) in mögliche, wahrscheinliche und definitive bvFTD unterteilt. sNfL wurde mittels automatisiertem mikrofluidischem Immunoassay (Ella) bestimmt. Die Volumina von Frontallappen, Temporallappen, Gyrus cinguli, Cere-

bellum, Hippocampus und Amygdala wurden mithilfe von ABV unter Verwendung des LPB40- und Harvard-Oxford-Atlas berechnet. Die statistischen Analysen erfolgten in R. Gruppenunterschiede wurden mittels linearer Modelle (adjustiert für Alter) untersucht, gefolgt von Tukey-korrigierten Post-hoc-Tests. Die diagnostische Leistungsfähigkeit wurde mittels ROC-Analysen basierend auf logistischer Regression mit Alter als Kovariate bewertet.

Ergebnisse: BvFTD-Patient:innen zeigten erhöhte sNfL-Spiegel im Vergleich zu Patient:innen mit Depression (p<.001) und Kontrollen (p<.001), während sich Gesunde und Depressive nicht signifikant voneinander unterschieden. Innerhalb der bvFTD-Gruppe wiesen wahrscheinliche Fälle höhere sNfL-Werte auf als mögliche Fälle (p<.001), Personen mit einer Depression (p<.001) und Kontrollen (p<.001). Mögliche bvFTD-Fälle unterschieden sich hingegen nicht signifikant von der Depressions-Gruppe oder den Kontrollen. Die volumetrische Analyse zeigte ausgeprägte Volumenreduktionen in nahezu allen untersuchten Regionen (mit Ausnahme des Cerebellums) bei bvFTD. Auch in der Subgruppe „mögliche bvFTD" fanden sich trotz unauffälliger visueller MRT-Befundung signifikante Volumenreduktionen, insbesondere in Frontal- und Temporallappen, Gyrus cinguli, Hippocampus und in der Amygdala. ROC-Analysen ergaben eine exzellente diagnostische Trennschärfe: sNfL erreichte eine AUC von 0.94, während volumetrische Marker (mit Ausnahme des Cerebellums) vergleichbare oder höhere Werte erzielten. Das Frontallappenvolumen zeigte die höchste Genauigkeit (AUC 0.97), gefolgt von temporalen und limbischen Strukturen (AUC 0.95–0.96). Auch die Differenzierung zwischen möglicher bvFTD und Depression war hochpräzise (AUC 0.93–0.96).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen das diagnostische Potenzial von sNfL und volumetrischen MRT-Daten sowohl kortikaler als auch subkortikaler Regionen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von bvFTD und Depression. Selbst bei visuell unauffälliger möglicher bvFTD konnten subtile Atrophien nachgewiesen werden. Das Frontallappenvolumen erwies sich als stärkster Einzelmarker und übertraf sNfL, wenngleich beide Verfahren eine hohe diagnostische Leistung zeigten. Die Ergebnisse unterstützen die Integration quantitativer Biomarker in die klinische Routine zur verbesserten Früherkennung und Reduktion von Fehldiagnosen.

DGN-WP-245

Prävalenz von Liquor-Autoantikörpern bei PatientInnen mit kognitiver Störung

Jonah Nietiet[1], Daniel Bittner[2], Michaela Butryn[3,4,5], Emrah Düzel[3,4,5], Wenzel Glanz[3,4,5], Laura Göschel[1], Winfried Stöcker[6], Stefan Vielhaber[3], Peter Körtvelyessy[1,5,7]

[1]Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Südharz Klinikum Nordhausen, Nordhausen, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [4]Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [5]Deutsches Zentrum für Neurodegeneration, Standort Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [6]Euroimmun, Labor Stöcker, Lübeck, Deutschland, [7]Labor Berlin, Division Neurodegeneration, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Neuronale Autoantikörper konnten als Ursache einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen identifiziert werden. Der Zusammenhang mit langsam verlaufenden neurologischen Erkrankungen ist unbewiesen. In den letzten Jahren wurden vielfach auch bei neurodegenerativen Erkrankungen neuronale Autoantikörper nachgewiesen. Zur Prävalenz dieser Antikörper liegen widersprüchliche Arbeiten vor.
Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz von neuronalen Autoantiköpern im Liquor von PatientInnen zu untersuchen, die sich mit kognitiven Beschwerden vorstellen.
Methoden: Wir haben die Daten von 521 PatientInnen analysiert, die sich mit kognitiven Beschwerden in der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg vorgestellt haben. Liquorproben aller PatientInnen wurden im Labor Stöcker, Lübeck auf das Vorhandensein von 34 bekannten Autoantikörpern getestet. Alle Proben wurden auf Kleinhirnschnitten getestet, um bisher unbekannte neuronale Autoantikörper zu identifizieren. Routine-Liquor-Parameter und Neurodegenerationsmarker wurden gemessen zur Diagnostik. Bei positiven Antikörperbefunden im Liquor wurde das Serum der PatientInnen mit derselben Methodik nachgemessen.
Ergebnisse: Bei neun PatientInnen wurden Autoantikörper in Serum und Liquor gefunden. Singuläre Nachweise im Liquor gab es nicht. Fünf der PatientInnen hatten eine nachgewiesene Alzheimer-Erkrankung. Die anderen hatten nichtneurodegenerative Gründe für eine kognitive Störung.

Serum AK	Liquor AK	Alter	Geschlecht	Diagnose
Meylin 1:320	Myelin1:10	73	M	Alzheimer-Demenz
ANA-Muster 1:100	Kleinhirn-Fluoreszenz 1:3,2	77	W	Gemischte Demenz, Z.n. Tubenkarzniom
Amphiphysin 1:100	Amphiphysin 1:10	79	W	Vaskuläre Demenz
Flotillin 1:10000	Flotillin 1:3,2	73	W	MCI bei Alzheimer- Erkrankung, Z.n. Mammakarzinom
Flotillin 1:320	Flotillin 1:1	66	W	Alzheimer-Demenz
Myelin 1:10000	Myelin 1:100	69	M	Neurolues
ITPR1 1:1000	GFAP 1:3,2	63	M	HIV Stadium 3
Zic4 1:100	Zic4 1:10	66	W	Alzheimer-Demenz mit cerebellärer Atrophie im MRT
Zic4 1:3200	Zic4 1:10	58	M	Korsakoff Syndrom

Tabelle 1.
AK = Antikörper, M = männlich, W = weiblich, ANA = antinukleäre Antikörper, Z.n. = Zustand nach, MCI = Mild Cognitive Impairment, ITPR1 = Inositol-1,4,5-Trisphosphat-Rezeptor Typ 1, GFAP = Glial fibrillary acidic protein, HIV = Humanes Immundefizienz-Virus, MRT = Magnetresonanz-Tomographie, Zic4 = Zink-Finger-4-Protein

Zusammenfassend lag die Prävalenz von neuronalen Autoantikörpern in der Kohorte bei 1,7%. Die Prävalenz von neuronalen Autoantikörpern bei PatientInnen mit Alzheimer-Erkrankung lag bei 3,0%. Die im Liquor gemessen Antikörper-Titer lassen sich durch die normale passive Diffusion der Antikörper aus dem Serum erklären. Die Pathogenität von Flotillin-, GFAP- und Myelin-Autoantikörpern ist nicht bewiesen.
Schlussfolgerungen: Eine routinemäßige Bestimmung von Autoantiköpern bei PatientInnen mit kognitiven Beschwerden erscheint auf Grundlage unserer Daten nicht zielführend.

DGN-WP-291

Sekundäre Demenz bei Syphilis: Ein Fallbericht

Justus Brockmann[1], Achmed Mrestani[1], Lippmann Norman[2], Dorothee Saur[1]
[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie - Fachbereich Mikrobiologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) stellen potenziell behandelbare Ursachen sekundärer Demenzen dar, insbesondere Infektionen mit Treponema pallidum (Syphilis) sowie dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Trotz effektiver Therapieoptionen sind Diagnostik und Differenzialdiagnose aufgrund überlappender, teilweise schwer zu interpretierender klinischer und neuroradiologischer Befunde herausfordernd. Während die globale HIV-Inzidenz rückläufig ist, nimmt die Syphilis-Inzidenz, insbesondere bei Männern, die Sex mit Männern haben, sowie bei HIV-koinfizierten Personen, wieder zu.
Fallbericht: Ein 69-jähriger Patient wurde nach hausärztlicher Einweisung aufgrund einer seit etwa einem Jahr fortschreitenden kognitiven Verschlechterung mit Antriebsminderung vorgestellt, zuletzt mit deutlicher Progredienz innerhalb von drei Wochen. Fremdanamnestisch berichtete der Lebenspartner über einen ausgeprägten Verlust alltagsrelevanter Fähigkeiten und Interessen. Eine HIV-Infektion war seit fünf Jahren bekannt. Die diesbezüglich einzunehmende antiretrovirale Therapie (ART) war in den letzten Monaten aber vernachlässigt worden. Eigenanamnestisch bestand zudem eine vor etwa 37 Jahren therapierte Syphilis. Klinisch-neurologisch zeigte sich ein mittel- bis schwergradiges demenzielles Syndrom mit Defiziten von Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, Orientierung sowie Verhaltensauffälligkeiten, ohne fokal-neurologische Defizite. In der kraniellen Magnetresonanztomographie zeigte sich eine generalisierte Hirnatrophie mit biparietaler und – weniger ausgeprägt – bifrontaler Betonung, nativ ergaben sich keine Hinweise auf entzündliche Läsionen. Die Liquordiagnostik ergab normwertige Zell- und Proteinparameter bei Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden. Neurodegenerative Biomarker (Amyloid-β-Quotient, Gesamt- und Phospho-Tau 181) waren unauffällig. Im Plasma ließ sich keine virämische HIV-Replikation nachweisen, die CD4-Zellzahl war normwertig.
In der mikrobiologischen Diagnostik fanden sich serologisch erhöhte TPHA-Titer (1:1280) sowie IgG-Antikörper (im Western-Blot und ELISA) gegen Treponema pallidum mit positivem Liquor-Serum-Antikörperindex (>1,5 im ELISA), vereinbar mit einer intrathekalen IgG-Antikörperproduktion. Entsprechende IgM-Antikörper und der Lipoid-Antikörpernachweis (RPR) im Serum waren negativ. Zusammenfassend stellten wir die Diagnose einer Neurosyphilis mit sekundärer, mittelbis schwergradiger Demenz.
Differenzialdiagnostisch erschien eine HIV-assoziierte neurokognitive Störung möglich. Es erfolgte eine antibiotische Therapie mit Penicillin G intravenös (30 Mio. IE/Tag über 14 Tage). Im Verlauf zeigte der Patient ausgeprägte Verhaltensauffälligkeiten mit enthemmtem, teils aggressivem Verhalten und Desorientierung, sodass eine antipsychotische Therapie (Risperidon, Melperon) eingeleitet wurde. Anschließend erfolgte die Verlegung in eine gerontopsychiatrische Einrichtung. Der Patient verstarb zwei Monate später.
Schlussfolgerungen: Die Befunde sprechen für eine Neurosyphilis als wahrscheinlichste Ursache der Demenz, wobei eine zusätzliche HIV-assoziierte neurokognitive Störung möglich ist. HIV-positive Patienten mit vorausgehender Syphilis leiden häufiger im Verlauf unter neurokognitiven Defiziten.[1]

Der Fall wirft die Frage nach einer möglichen Reinfektion bzw. einer unvollständig eradizierten Syphilis mit Persistenz im ZNS auf, zumal sich liquordiagnostisch trotz Immunkompetenz kein akut-entzündliches Syndrom und keine erregerspezifischen IgM-Antikörper nachweisen ließen. Zudem bleibt unklar, inwieweit eine antiretrovirale Therapie bei fehlendem Nachweis einer virämischen HIV-Replikation zuverlässig vor HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen schützt. Trotz suffizienter ART-Penetration kann eine kompartimentalisierte Viruspersistenz im Liquor vorkommen, die mit kognitiven Folgeschäden einhergehen kann.[2] Insgesamt unterstreicht der Fall die Bedeutung der konsequenten differenzialdiagnostischen Abklärung potenziell behandelbarer infektiologischer Ursachen von Demenz, insbesondere in Risikogruppen.

Referenzen:

1. Prates, Gabriela S et al. "HIV expression persists in the cerebrospinal fluid of HIV-associated neurocognitive disorders despite effective ART." Emerging microbes & infections vol. 15,1 (2026): 2616945. doi:10.1080/22221751.2026.2616945
2. Marra, C M et al. "Neurocognitive impairment in HIV-infected individuals with previous syphilis." International journal of STD & AIDS vol. 24,5 (2013): 351-5. doi:10.1177/0956462412472827

DGN-WP-296

Perspektiven von Hausärzt*innen, Patient*innen und Angehörigen zum Einsatz blutbasierter Biomarker der Alzheimer-Krankheit

Julia Perry[1], Jana Wegehöft[1], Johanna Knöferle[2], Anja Schneider[2], Felix Rebitschek[3,4], René Thyrian[5], Anne Blawert[5], Silke Schicktanz[1]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Göttingen, Deutschland
[2]Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Alterspsychiatrie und Kognitive Störungen, Bonn, Deutschland
[3]Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Harding-Zentrum für Risikokompetenz, Neuruppin, Deutschland
[4]Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin, Berlin, Deutschland
[5]Deutsches Zentrum Neurodegenerative Erkrankungen, Interventionelle Versorgungsforschung, Greifswald, Deutschland

Hintergrund: Entwicklungen blutbasierter Biomarker (BBMs) zur Unterstützung frühzeitiger Diagnosen der Alzheimer-Krankheit (AD) und die Verfügbarkeit krankheitsmodifizierender Therapien tragen zu einer bedeutenden Veränderung in der Früherkennung und Diagnose von AD bei. Allgemeinmediziner*innen sind meist erste Ansprechpersonen für Patient*innen mit Gedächtnisbeschwerden und Gatekeeper für die Überweisung an Fachärzt*innen/Gedächtnisambulanzen sowie weitere diagnostische Verfahren. Während BBMs in der klinischen Forschung als Durchbruch und als Verbesserung von Diagnoseprozessen in der Primärversorgung angesehen werden, gibt es im deutschen Kontext kaum empirische Belege zu Bereitschaft, Einstellungen und Voraussetzung von Beratenden sowie Patient*innen und ihren Angehörigen. Dabei sind ihre Einstellungen entscheidend für die erfolgreiche Einführung von BBMs in die Routineversorgung. Zudem wirft ein zukünftiger klinischer Einsatz von BBMs auch ethische und soziale Fragen bezüglich einer möglichen Stigmatisierung und psychischen Belastung für Betroffene sowie ungeklärte Verantwortlichkeiten aus Versorgungssicht auf.
Ziele: Das interdisziplinäre, vom BMFTR-geförderte PREPARE-Projekt hat deshalb zum Ziel ethische und soziale Implikationen sowie gesellschaftliche Strategien frühzeitig zu reflektieren, um eine entstigmatisierende (Risiko-) Kommunikation für den Einsatz von BBMs zwischen Betroffenen und Beratenden zu fördern.
Fragestellung: Wie lässt sich der Einsatz von BBMs in Hausarztpraxen patient*innenorientiert gestalten? Welche Einstellungen und Erwartungen haben Hausärzt*innen, Patient*innen und ihre Angehörigen? Welche Unterstützung benötigen sie für einen ethisch und sozial verantwortlichen Einsatz von BBMs?
Methoden: 1. Ein ethischer Szenario-Workshop mit Expert*innen (n=11) entwickelte Szenarien zum Einsatz von BBM-Tests und definierte Versorgungs-/Implementierungsstrategien, bedingende politische Rahmenbedingungen sowie soziale und ethische Implikationen.

2. Perspektiven von Hausärzt*innen zum Einsatz von BBMs wurden mit semi-strukturierten Interviews (n=15) erfasst. Auf Basis der Interviews wurde eine Online-Umfrage erstellt, um zentrale Aussagen zu quantifizieren (n=84).
3. Perspektiven von Patient*innen und ihren Angehörigen wurden mit einer papierbasierten Umfrage erfasst (je n=80). Um Erwartungen, Kommunikationsbedürfnisse und ethische Herausforderungen näher zu beleuchten, werden semi-strukturierte Interviews (n=15) geführt.
Alle qualitativen Daten wurden inhaltsanalytisch ausgewertet.
Ergebnisse: Der Szenario-Workshop verdeutlichte, dass BBM-Tests nicht nur eine klinische Innovation sind, sondern eine gesellschaftliche Entwicklung initiieren, die Konzepte wie Altern, Verantwortung und Vulnerabilität neu definieren könnte. Erste Ergebnisse der Befragungen deuten auf eine generelle Offenheit gegenüber BBM-Tests, zeigen jedoch Informations- und Kommunikationsbedarfe vor den Tests sowie Bedürfnisse nach Handlungsoptionen und wirksamen Therapieansätzen. Bedenken beziehen sich auf unklare Erwartungen bezüglich Durchführung und Konsequenzen der Testung sowie hinreichende Unterstützung durch das Gesundheitssystem (z.B. Aufklärungsmaterialien). BBMs werden von Hausärzt*innen eher als ergänzendes Tool in der Diagnostik gesehen.
Schlussfolgerungen: Auf Basis der Ergebnisse des PREPARE-Projekts stellen wir erste Empfehlungen vor, wie BBMs auf ethisch und sozial verantwortliche Weise in die ärztliche und klinische Versorgung eingebaut werden könnten. Durch eine interaktive Befragung sollen Erfahrungen und Meinungen aus dem Kongresspublikum zur Implementierung von BBMs in die weitere Ausarbeitung der Empfehlungen eingebunden werden.

DGN-WP-366

Multimodal Variable Selection for Survival Analysis in Patients Diagnosed with Frontotemporal Lobar Degeneration

Marie Söntgerath[1], Zeljko Uzelac[2], G. Bernhard Landwehrmeyer[2], Jochen H. Weishaupt[2], Leonie Werner[2], Sarah Anderl-Straub[2], Timo Grimmer[3], Janine Diehl-Schmid[4], Matthias Schroeter[5,6], Angelika Thöne-Otto[5,6], Johannes Kornhuber[7], Timo Oberstein[7], Jens Wiltfang[8,9,10], Klaus Fassbender[11], Anna-Lena Schön[11], Johannes Prudlo[12,13], Fabiola Böhm[1], Klaus Fliessbach[14], Markus Otto[1]
[1]University Clinic Halle (Saale), Department of Neurology, Halle, Germany, [2]University Clinic, University Ulm, Department of Neurology, Germany, [3]Technical University of Munich, School of Medicine, TUM University Hospital, Department of Neurology, Munich, Germany, [4]kbo-Inn-Salzach-Klinikum, Clinical Center for Psychiatry, Psychotherapy, Psychosomatic Medicine, Geriatrics and Neurology, Wasserburg (Inn), Germany, [5]University Clinic, University of Leipzig, Department of Cognitive Neurology, Leipzig, Germany, [6]Max Planck Institute for Human Cognitive & Brain Sciences, Department of Neurology, Leipzig, Germany, [7]University Clinic, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Erlangen, Germany, [8]University Medical Center Göttingen, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Göttingen, Germany [9]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Göttingen, Germany, [10]Institute of Biomedicine (iBiMED), University of Aveiro, Department of Medical Sciences, Neurosciences and Signaling Group, Aveiro, Portugal, [11]Saarland University, Department of Neurology, Homburg, Germany, [12]Rostock University Medical Center, Department of Neurology, Rostock, Germany, [13]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Rostock-Greifswald, Rostock, Germany, [14]University of Bonn, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Bonn, Germany

Background: Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is a neurodegenerative disease that can manifest clinically as dementia syndrome, atypical Parkinsonism or the combined form of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia (ALS-FTD). To date, survival of patients diagnosed with FTLD is not well understood, thereby limiting appropriate patient-centered end-of life care. Previous studies have shown longest survival for patients with a cognitive variant of FTLD and shortest survival for ALS-FTD. Differences within diagnostic groups and factors influencing them are not well understood. By multimodally exploring a cohort characterized multimodally by brain volumetry, cognitive, behavioral

and liquid biomarker data, we assessed the possible association with patient survival. In this way, this study aims to contribute to a better understanding of the factors influencing the natural disease course of patients diagnosed with FTLD and inform patient-centered care.

Methods: We used a large cohort of patients diagnosed with behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD, n = 263), semantic variant primary progressive aphasia (svPPA, n = 95), nonfluent variant primary progressive aphasia (nfvPPA, n = 118), ALS-FTD (n = 79), corticobasal syndrome (CBS, n = 44) and progressive supranuclear palsy (PSP, n = 66) from the German FTLD-consortium. At censoring date 70% of patients in the cohort had died. The median observation time was 9.96 years (95%-CI: 9.36 - 10.60y). Data from participants first visit was used including volumetric data from magnetic resonance imaging (MRI), neuropsychological data, behavioral questionnaires and results from blood and cerebrospinal fluid biomarkers. Variable selection for survival analysis was performed using two separate Lasso-Cox regression models with ten-fold cross-validation. Model 1 focused on volumetric MRI data while model 2 included results from cognitive tests, liquid biomarkers and MRI visual rating scales. To ensure robustness of variable selection, 20 resamples were performed.

Results: In agreement with previous studies, median survival significantly differed between diagnostic groups, $X^2(5, 665) = 145$, $p < .001$. Median survival was shortest for ALS-FTD (1.52y, 95%-CI 1.04 – 2.04y) and longest for svPPA (6.98y, 95%-CI 6.08 – 8.97y).

Of the initial 114 brain volume datasets, 19 were selected in every resample for model 1 while 82 areas were never selected. Apart from frontal and temporal areas known to be involved in FTLD, several subcortical regions (Caudate, Nucleus Accumbens, Pallidum, Brainstem) as well as few occipital areas (Lingual Gyrus, Superior occipital gyrus, Inferior occipital gyrus) were robustly selected. Interestingly, we observed predominance of left, over right hemisphere regions.

In model 2, tests of executive functioning were repeatedly selected for survival analysis. Additionally, a questionnaire assessing depressive symptoms, the neurofilament light chain in the serum and the Fazekas score for periventricular lesions were independently informative for survival. The predictive ability assessed using Harrel's concordance-index was C =.7 and C = .67 for model 1 and model 2, respectively.

Conclusions: By performing multimodal exploration, this study determined factors particularly relevant to predict survival across FTLD variants. Building on the results from this study, selected variables will be included in a final model that can then be validated in future studies using independent cohorts.

DGN-WP-408

Fluid Neurofilament Light captures antero/posterior cortex metabolic gradient in behavioral Frontotemporal Lobar Degeneration

Sarah Anderl-Straub[1], Federico Massa[2,3], Alessio Cirone[4], Sara Garbarino[4,5], Simona Malagò[5], Matteo Pardini[2,3], Leonie Werner[1], Petra Steinacker[6], Ingo Uttner[1], Jochen H. Weishaupt[1], Joachim Strobel[7], Ambros Beer[7], Markus Otto[6]

[1]University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Germany, [2]University of Genoa, Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOGMI), Genoa, Italy, [3]IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy, [4]IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Life Science Computational Laboratory, Genoa, Italy, [5]University of Genoa, Department of Mathematics, Genoa, Italy, [6]Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Department of Neurology, Halle (Saale), Germany, [7]University of Ulm, Department of Nuclear Medicine, Ulm, Germany

Background: Frontotemporal dementia (FTD) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive cognitive, behavioral, and language impairment due to frontal and temporal lobe degeneration. Neurofilament light (NfL) is a biofluid marker of axonal injury in frontotemporal lobar degeneration (FTLD), whereas [18F]FDG PET provides a measure of regional cerebral metabolism. However, the relationship between fluid NfL and regional metabolic alterations in FTLD remains poorly characterised.

Objectives: We aimed to describe the cortical metabolic correlates of NfL in a well-defined cohort of patients with behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) and to explore whether these imaging readouts show measurable associations with cognition.
Methods: We studied 48 bvFTD patients (15 females, median age 60 years, range 36-79, median MMSE 26, range 10-30) who underwent resting-state [^{18}F]FDG-PET and serum and/or CSF NfL sampling. CSF NfL values were converted to serum-equivalent concentrations using a fixed factor (serum = 0.43 × CSF) and log-transformed. [^{18}F]FDG uptake was parcellated with the Desikan–Killiany atlas (68 cortical ROIs), normalized to the pons, and related to log-transformed NfL using age-adjusted linear models.
ROIs showing significant or trend-level NfL effects were grouped into anterior and posterior composites. From these we derived an A/P gradient and a posterior-residual index (posterior variance unexplained by anterior uptake and age, indexing relative posterior sparing), which were related to logNfL. Associations with neuropsychological scores were tested in separate age-adjusted models.
Results: Higher NfL was significantly associated with lower [^{18}F]FDG uptake in frontal regions and higher uptake in posterior cortices, especially occipital, precuneus, fusiform and superior parietal areas (r 0.4–0.5). Anterior–posterior correlations were weak, and frontal uptake did not predict posterior uptake. The posterior-residual index correlated positively with logNfL (r=0.43, p=0.003), indicating that increasing NfL values are linked to a steeper A/P metabolic gradient—greater frontal hypometabolism with relative posterior sparing. At the uncorrected level, the A/P gradient showed small, directionally consistent associations with Stroop error scores and H5PT-R performance, but no cognitive measure survived correction for multiple comparisons.
Conclusions: In bvFTD, NfL behaves less as a simple proxy of global hypometabolic severity and more as a read-out of an [^{18}F]FDG-defined A/P dissociation. From a translational perspective, integrating NfL with [^{18}F]FDG PET may help quantify biologically meaningful fronto–posterior imbalance in bvFTD and support patient stratification.

DGN-WP-425

Vegetative Effects of Fornix Deep Brain Stimulation in Alzheimer's Disease

Esra Kara[1], Christina Kehm[1], Pablo Andrade[2], Tugba Tambil[1], Veerle Visser-Vandewalle[2], Özgür A. Onur[1,3]
[1]Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany, [2]Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University Hospital Cologne, Cologne, Germany, [3]Institute for Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Juelich, Juelich, Germany

Background: Deep brain stimulation (DBS) is a well-established neurosurgical treatment for various neuropsychiatric disorders. However, the application of fornix DBS to address cognitive deficits in Alzheimer's disease (AD) has only recently been explored. The fornix, a key structure of the Papez circuit, connects the hippocampus with hypothalamic autonomic centers, thereby providing a potential pathway through which its stimulation may modulate autonomic functions. Therefore, a systematic evaluation of side effects and a deeper understanding of the underlying mechanisms by which fornix DBS affects neural circuits are essential. Although stimulation-induced responses have been extensively studied in animal models, it remains elusive how fornix DBS elicits vegetative effects via indirect connections in humans, particularly in patients with AD.
Methods: Eight patients with biomarker-based diagnosis of AD who underwent fornix DBS implantation as part of the ADvance II-study were included (mean age 74 ± 5.6 years; 1 female, 7 males). We conducted a study assessing short term effects of DBS and measured autonomic parameters including pupillometry, electrodermal activity and ECG-derived heart rate variability. Testing was performed during deactivated (STIM-OFF) or activated DBS stimulation (STIM-ON) with a wash-out phase in between. Measurements were obtained both in subject-specific clinical settings (as used in daily life) as well as in experimental stimulation conditions.

Subjective vegetative side effects (e.g. feelings of warmth, fear or vertigo) were assessed using questionnaires. Both the subjects and the investigator conducting pupillometry and questionnaires were blinded to the stimulation condition (STIM-ON vs. STIM-OFF).

Results: Participants did not correctly identify the stimulation condition above chance level, suggesting successful blinding. Subjects did not significantly report more subjective vegetative symptoms during the STIM-ON than STIM-OFF phase. In the daily life condition, baseline pupil diameter, maximum pupillary constriction velocity (VMAX) and maximum pupillary dilatation velocity (VMAX2) did not differ between STIM-ON and -OFF. In the experimental settings during STIM-ON, no significant differences were observed between stimulation of different electrode levels and amplitudes for all beforementioned pupil parameters. Mean heart rate did not differ significantly between STIM-ON and -OFF conditions. In contrast, heart rate variability was significantly reduced during activated stimulation, with a consistent pattern observed in 7 of 8 subjects.

Conclusions: Fornix DBS in patients with AD did not result in detectable changes in subjective short-term vegetative symptoms, pupillometric measures or mean heart rate, suggesting that overt vegetative responses may be subtle or absent under these conditions. Reduced heart rate variability during active stimulation indicates decreased parasympathetic modulation, reflecting altered autonomic regulation. Our findings suggest that HRV represents a more sensitive marker of autonomic modulation in this context and support the notion that fornix DBS affects autonomic function via limbic-hypothalamic pathways, even in the absence of subjective or overt physiological changes.

DGN-WP-462

Netzwerke der kortikalen grauen Substanz und zerebrale Mikroangiopathie sind mit kognitiver Funktion und vaskulären Risikofaktoren assoziiert

David Emskötter[1], Felix Leonard Nägele[1], Max Bieder[1], Simone Kühn[1], Jürgen Gallinat[1], Eckhard Schlemm[1], Märit Jensen[1], Götz Thomalla[1], Bastian Cheng[1], Marvin Petersen[1]
[1]*Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland*

Hintergrund und Ziele: Die zerebrale Mikroangiopathie (cerebral small vessel disease, CSVD) stellt eine der wesentlichen Ursachen der vaskulären Demenz dar. CSVD wird meist durch strukturelle Veränderungen der weißen Substanz charakterisiert, während die jeweiligen Auswirkungen auf die Organisation der kortikalen grauen Substanz bislang unklar sind. Um diesen Zusammenhang besser zu verstehen, haben wir „Morphometric INverse Divergence" (MIND) angewandt, eine moderne Neuroimaging-Methode mit der sich auf Basis anatomischer MRT-Daten strukturelle Hirnnetzwerke modellieren lassen. Folglich haben wir CSVD-assoziierte Muster der grauen Substanz und deren Beziehung zu kognitiver Funktion sowie vaskulären Risikofaktoren untersucht.

Methoden: In dieser Querschnittsstudie haben wir multimodale kraniale MRT-Aufnahmen sowie klinische Daten von 3913 Teilnehmern der Hamburg City Health Study (HCHS) analysiert. Das Ausmaß der CSVD-Belastung wurde anhand etablierter bildgebender Marker quantifiziert, darunter white matter hyperintensities (WMH-load), Fazekas-Klassifikationen, die Anzahl erweiterter perivaskulärer Räume (PVS) sowie die peak-width of skeletonized mean diffusivity (PSMD).
Individuelle Hirnnetzwerke wurden mithilfe der MIND-Methode aus T1-gewichteter MRT berechnet. Um die CSVD-Pathologie mit der MIND-Netzwerkarchitektur in Verbindung zu bringen, haben wir mit multivariaten statistischen Verfahren das daraus resultierende Muster sowohl mit kognitiven Testergebnissen als auch mit vaskulären Risikofaktoren korreliert.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein signifikanter multivariater Zusammenhang zwischen CSVD und strukturellen Veränderungen in den kortikalen Profilen. Das identifizierte latente Muster, gekennzeichnet durch eine geringere CSVD-Last und höhere MIND-Werte, war mit besseren kognitiven Leistungen und einem niedrigeren vaskulären Risikoprofil assoziiert, und vice versa.

Schlussfolgerungen: Durch die Untersuchung struktureller Veränderungen der grauen Substanz konnten wir zeigen, dass sich CSVD nicht auf Schädigungen der weißen Substanz beschränkt, sondern auch mit kortikalen Netzwerken in Verbindung steht. Darüber hinaus ermöglichte die MIND-Netzwerkanalyse neue mechanistische Einblicke, die vaskuläre Pathologie, Gehirnarchitektur und kognitive Beeinträchtigungen miteinander verknüpfen.

DGN-WP-469

Early synaptic changes in genetic frontotemporal lobar degeneration – a GENFI study

Christopher Weise[1], Samir Abu Rumeileh[1], Sarah Anderl-Straub[2], Barbara Borroni[3], Arabella Bouzigues[4], Christopher Butler[5], Simon Ducharme[6], Eve Ferry-Bolder[4], Elizabeth Finger[7], Phoebe Foster[4], Daniela Galimberti[8], Caroline Graff[9], Julie De Houwer[10], Lize Jiskoot[10], Robert Laforce Jr.[11], Isabelle Leber[12], Johannes Levin[13], Mario Masellis[14], Alexandre de Mendonça[15], Yolande Pijnenburg[16], James B. Rowe[17], Lucy Russell[4], Raquel Sanchez-Valle[18], Isabel Santana[19], Harro Seelaar[20], Aitana Sogorb-Esteve[21], Marie Söntgerath[1], Josh van Swieten[10], Matthis Synofzik[22], Carmela .Tartaglia[14], Rik Vandenberghe[23], Henrik Zetterberg[24], Jonathan Rohrer[4], Patrick Öckl[2], Markus Otto[1]

[1]University Hospital Halle, Department of Neurology, Halle (Saale), Germany, [2]University Hospital Ulm, Department of Neurology, Ulm, Germany, [3]University of Brescia, Neurology Unit, Brescia, Italy, [4]UCL Queen Square Institute of Neurology, Dementia Research Centre, Department of Neurodegenerative Diseases, London, United Kingdom, [5]Imperial College London, Department of Brain Sciences, London, United Kingdom, [6]McGill University, Department of Psychiatry, Montreal, Canada, [7]Western University, Clinical Neurological Sciences, Ontario, Canada, [8]University of Milan, Neurology Unit, Milan, Italy, [9]Karolinska Institutet, Division of Neurogeriatrics, Stockholm, Sweden, [10]Erasmus MC University Medical Centre, Department of Neurology and Alzheimer Centre, Rotterdam, Netherlands, [11]Université Laval, Department of Neurological Sciences, Quebec City, Canada, [12]Sorbonne Université, Department of Neurology, Paris, France, [13]LMU München, Department of Neurology, Munich, Germany, [14]University of Toronto, Division of Neurology, Toronto, Canada, [15]University of Lisbon, Faculty of Medicine, Lisbon, Portugal, [16]Vrije Universiteit Amsterdam, Alzheimer Center Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, [17]University of Cambridge, Department of Clinical Neurosciences, Cambridge, United Kingdom, [18]University Hospital Barcelona, Department of Neurology, Barcelona, Spain, [19]University Hospital of Coimbra, Department of Neurology, Coimbra, Portugal, [20]Erasmus MC University Medical Centre, Department of Neurology, Rotterdam, Netherlands, [21]Fundación CIEN, Madrid, Spain, [22]University Hospital Tuebingen, Department of Neurology, Tuebingen, Germany, [23]KU Leuven, Neurology Department, Leuven, Belgium, [24]University of Gothenburg, Department of Psychiatry and Neurochemistry, Mölndal, Sweden

Background: Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) comprises a heterogeneous group of neurodegenerative disorders characterized by protein misfolding and aggregation affecting the frontal and temporal cortices with blood biomarkers allowing to reliably track different pathophysiological processes.

Objectives: Here we aimed to compare cross-sectional and longitudinal patterns and brain structural correlates of plasma neurofilament light (NfL; established marker of neuroaxonal injury), glial fibrillary acidic protein (GFAP; established marker of astrocytic activation), and serum β-synuclein (βsyn; emerging marker of synaptic damage) in a large genetic FTLD cohort.

Methods: 59 symptomatic (SC; 62.6 ± 7.2y), 53 presymptomatic (PC; 41.9 ± 11.7y) mutation carriers (C9ORF72/GRN/MAPT; SC: N=35/13/11; PC: N=24/19/1) and 50 cognitively normal non-carriers (CN; 45.6 ± 12.5y) with available plasma/serum samples, structural MRI data and 1-year follow-up were recruited from the Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). Plasma NfL and GFAP were quantified using Simoa assays, and serum βsyn was measured by immunoprecipitation mass spectrometry. CAT12/SPM12 was used for atlas-based whole brain analyses of gray matter volume (GMV) and cortical thickness (CTH).

Results: Compared to CN and PC, significant increases of all three biomarkers were found in SC (NfL>GFAP>βsyn). Comparisons of genetic subgroups partially indicated lower NfL and GFAP levels – but not βsyn – in symptomatic MAPT. In relation to the expected year of onset (EYO), steep increases of NFL were observed around EYO, whereas GFAP and βsyn increased more gradually.
For all biomarkers, MAPT carriers exhibited least steep increases. 1-year follow-up data showed significant increases of NFL and GFAP in PC and SC but only trend-level significant increases for βsyn. All biomarkers were linked to cross-sectional and longitudinal frontotemporal atrophy (NFL > GFAP > βsyn), with similar patterns, although βsyn showed a relative temporal predominance compared with GFAP.
Conclusions: NfL, GFAP and βsyn capture different aspects of disease progression in genetic FTLD, with NfL showing the greatest dynamic range and the earliest increases around EYO. GFAP and βsyn on the other hand appear to reflect more gradual pathological changes linked to neurodegeneration, while MAPT carriers were characterized by comparably lower biomarker levels, as well as attenuated longitudinal increases, supporting previous evidence of genotype-specific pathophysiological mechanisms of neurodegeneration.

DGN-WP-487

MEMENTO: Ein LLM-basierter Agent zur Entscheidungsunterstützung bei Alzheimer-Immuntherapien

Lennart Höfs[1], Elisabeth Dinter[1], Robert Haußmann[2], Björn Falkenburger[1], Jakob Kather[3], Jan Clusmann[3]
[1]Universitätsklinikum Dresden, Technische Universität Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland,
[2]Universitätsklinikum Dresden, Technische Universität Dresden, Klinik für Psychiatrie, Dresden, Deutschland,
[3]Else Kroener Fresenius Center for Digital Health, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Der Einsatz von Large Language Models (LLMs) gewinnt als Unterstützung in der klinischen Entscheidungsfindung stetig an Bedeutung. Die Indikationsprüfung für eine Anti-Amyloid-Therapie (AAT) zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung stellt einen facettenreichen Prozess der Patientenselektion und Risikostratifizierung dar. Dieser ist zudem zeit- und ressourcenintensiv. Hierbei könnten LLM-basierte Verfahren unterstützen.
Ziele: In dieser Arbeit präsentieren wir MEMENTO, einen auf lokal verfügbaren LLM-basierten KI-Agent zur Beurteilung der Eignung von Patientinnen und Patienten für Immuntherapien der Alzheimer-Krankheit. Zur Validierung erfolgt ein Vergleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien der Fachinformation sowie mit den Therapieentscheidungen unseres interdisziplinären Gremiums.
Fragestellung: Wie zuverlässig ist ein LLM-basiertes Verfahren bei der Indikationsprüfung für Anti-Amyloid-Therapien?
Methoden: MEMENTO extrahiert Informationen aus unstrukturierten klinischen Routinedaten, darunter Anamnesen, neurologische Befunde, Medikationspläne, MRT-Berichte, APOE-Genotypen sowie kognitive Screenings (MMSE, MoCA). Die Modelle *Qwen3.5-122B-A10B-GPTQ-Int4* und *GPT-OSS-120B* wurden validiert, wobei das Qwen-Modell eine überlegene Performance zeigte. Beide Modelle wurden über eine lokale API im Kliniknetzwerk betrieben, sodass alle Patientendaten auf den Servern des Universitätsklinikums Dresden analysiert wurden. Der Agent nutzt eine vektorbasierte *LanceDB* für das Retrieval-Augmented Generation Verfahren. Mittels des Sentence Transformer Modells *all-MiniLM-L6-v2* für Embedding und Retrieval integriert das System Arzneimittelinformationen (Donanemab und Lecanemab, Stand 09/2025) sowie Ein- und Ausschlusskriterien und lässt sich flexibel an standortspezifische Protokolle anpassen.
Ergebnisse: Im direkten Vergleich des Agents mit den offiziellen Kriterien der Fachinformation für die ATT wurde eine hohe Übereinstimmung erzielt. Die Spezifität, bezogen auf alle Merkmale der zwölf Patienten mit vollständiger AAT-Diagnostik, lag bei 1,
so dass keine falsch-positive Therapieempfehlungen vorkamen. Die Sensitivität hinsichtlich sämtlicher Einzelkriterien betrug 0,973 für die GPT-basierte Analyse und 1 für das Qwen-basierte Modell.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend bietet MEMENTO eine patientenspezifische Entscheidungsunterstützung, die eine vollständige Übereinstimmung mit den Ein- und Ausschlusskriterien der Fachinformationen für AATs erzielt. Der Einsatz agentengestützter Systeme kann die informierte, patientenzentrierte Versorgung verbessern sowie Screening- und Zuweisungsprozesse für spezialisierte Immuntherapien bei der Alzheimer-Krankheit effizienter und sicherer gestalten.

DGN-WP-488

Synuclein-Pathologie definiert spezifische Krankheitsverläufe bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung

Verena Sondermann[1,2], Stefan Bräuer[1,2], Tim Feige[2], Iñaki Schniewind[1,2], Björn Falkenburger[1,2], Elisabeth Dinter[1,2], Delcode Konsortium[3]

[1]Universitätsklinikum Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland, [2]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Standort Dresden, Dresden, Deutschland, [3]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland

Hintergrund: Kopathologien treten bei einer Mehrzahl von Patienten mit einer Alzheimer-Krankheit auf und tragen zum Krankheitsverlauf bei. Insbesondere der α-Synuclein (α-syn) Kopathologie kommt aktuell aufgrund der Möglichkeit eines in-vivo Nachweises mittels Seed-Amplification-Assay (SAA) sowie aufkommenden α-Syn Antikörpern und damit möglichen Therapieansätzen zunehmendes Interesse zu.
Ziele: Untersuchung der längsschnittlichen Assoziation von Vorliegen einer α-Syn Positivität im SAA (SAA α-Syn+) insbesondere als Kopathologie bei Vorliegen einer Biomarker-gesicherten Alzheimer-Pathologie (AD+) mit Verlaufsmarkern kognitiver Funktion sowie Atrophiemustern im MRT.
Fragestellung: Führt SAA α-Syn+ Kopathologie einer Biomarker-gesicherten Alzheimer-Pathologie zu einem schnelleren Verlust kognitiver Funktion sowie von einer Alzheimer-Krankheit unterscheidbaren Atrophiemustern im zeitlichen Verlauf?
Methoden: Es wurden Liquorproben von 432 Probanden aus DELCODE (DZNE Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study) mittels des am Standort Dresden validierten α-Syn SAA-Protokolls gemessen. Einschluss, kognitive Testung, Messung der Biomarker und Bildgebung erfolgten anhand des DELCODE-Protokolls. Es wurden kognitiv unbeeinträchtigte (CU) und Probanden mit einer subjektiven (SCD) oder leichten kognitiven Störung (MCI) sowie Alzheimer-Demenz (AD) untersucht. Eine reduzierte Aβ-Ratio und/oder ein erhöhtes Phospho-Tau-181 im Liquor wurden als AD+ zusammengefasst. Probanden mit mindestens 2 von 4 positiven Replikaten im α-Syn SAA wurden als S+ bezeichnet.
Es erfolgte eine Einteilung und Vergleich der Biomarker-basierten Gruppen AD-S-, AD+S-, AD+S+ und AD-S+. Die bildgebenden Daten hinsichtlich Volumetrie und kortikaler Dicken lagen in FreeSurfer prozessiert vor und wurden normalisiert und z-standardisiert.
Zeitliche Verläufe der bildgebenden Daten und kognitiven Tests wurden intraindividuell berechnet und nach Biomarker-Gruppen auf Linear Mixed Models angepasst. Bei guter Modellgüte wurden Gruppenvergleiche mittels Wald-Test durchgeführt. Für Konversionsraten wurden nur über 5 Jahre vollständige Datensätze verwendet und Survival-Analysen berechnet.
Ergebnisse: In der vorliegenden Kohorte liegt SAA α-Syn+ (S+) mit 12,84% (davon 7,38% AD+ S+) im erwartbaren Bereich im Vergleich zu bekannten Kohorten. Zu Baseline können keine relevanten Unterschiede der Verteilung kognitiver Defizite innerhalb der Diagnosegruppen HC, SCD, MCI und AD zwischen den Gruppen AD+S- und AD+S+ beobachtet werden. Im zeitlichen Verlauf zeigen AD+S+ im Vergleich zu AD+S- eine überwiegend erhöhte Demenzkonversion (SCD: $\chi^2 = 7.57$, $p = 0.01$, MCI: $\chi^2 = 3.35$, $p = 0.07$), einen rascheren Anstieg des CDRs (Wald $\chi^2 = 30.90$, $p < 0.001$) sowie schnellere Reduktion des ADAS-Cog-13 über den zeitlichen Verlauf (Wald $\chi^2 = 5.90$, $p < 0.05$). Bildgebend können über den zeitlichen Verlauf bei AD+S- und AD+S+ im vergleichbaren Ausmaß mediotemporale (Wald $\chi^2 = 0.98$, $p = 0.32$)

und hippocampale (Wald $\chi^2 = 1.38$, $p = 0.24$) Atrophiemuster beobachtet werden, während bei AD+S+ im Vergleich zu AD+S- insbesondere parietal (Wald $\chi^2 = 7.68$, $p < 0.001$) und occipital (Wald $\chi^2 = 5.46$, $p < 0.05$) eine beschleunigte Atrophie besteht.

Schlussfolgerungen: SAA α-Syn+ Kopathologie ist assoziiert mit einer rascheren Zunahme der zerebralen Atrophie insbesondere parietal und occipital im Vergleich zur Alzheimer-Krankheit ohne Synuclein-Kopathologie. Darüber hinaus kann ein schnellerer Verlust kognitiver Fähigkeiten sowie eine erhöhte Demenzkonversion beobachtet werden. Dies weist auf pathophysiologisch distinkte Abläufe zwischen einer Alzheimer-Krankheit mit und ohne α-Synucleinopathie hin und kann zukünftig bei Stratifizierung klinischer Studien hilfreich sein.

DGN-WP-535

Regionale Atrophiemuster bei zerebraler Amyloidangiopathie: eine monozentrische MR-volumetrische Analyse

Niklas Keller[1], Dominique Marterstock[2], Anna-Lena Mayer[2], Maximilian Sprügel[1], Stefanie Balk[1], Manuel Schmidt[3], Timo Oberstein[2], Juan Maler[2], P. Lewczuk[1], Stefan Schwab[1], Joji B. Kuramatsu[4], Jochen Sembill[1]

[1]University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department of Neurology, Erlangen, Germany, [2]University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department of Neuroradiology, Erlangen, Germany, [3]Klinikum Main Spessart, Lohr am Main, Germany, [4]Romed Klinikum Rosenheim, Department of Neurology, Rosenheim, Germany

Hintergrund: Die sporadische zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist mit neurodegenerativen Veränderungen assoziiert, jedoch fehlen systematische Analysen regionaler Atrophiemuster mittels automatisierter Volumetrie.

Ziele: Systematische Beschreibung und Quantifizierung regionaler Atrophiemuster bei Patienten mit CAA mittels automatisierter MR-Volumetrie.

Fragestellung: Welche Hirnregionen sind am häufigsten von Atrophie betroffen und in welchen Regionen ist diese am ausgeprägtesten?

Methoden: Aus einer monozentrischen Kohorte von Patienten mit kognitiven Beschwerden, die zwischen 2009 und 2018 an den Abteilungen für Neurologie sowie Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Erlangen vorstellig wurden, wurden retrospektiv 40 Patienten mit CAA gemäß der modifizierten Boston-Kriterien (Version 1.5) eingeschlossen. Regionale Hirnvolumina aus automatisierten Volumetriedaten wurden mit alters- und geschlechtsadjustierten Normwerten verglichen. Die prozentuale Abweichung vom unteren Normbereich wurde zur Quantifizierung der Atrophieschwere berechnet.

Ergebnisse: Eine Volumenminderung der neokortikalen grauen Substanz zeigten 11 Patienten (27,5%) und der weißen Substanz 6 Patienten (15,0%). Die Atrophie war in der grauen Substanz tendenziell ausgeprägter als in der weißen Substanz (Median 4,29% [IQR 1,37–11,19] vs. 2,97% [0,77–5,32]). Am häufigsten betroffen war der frontale Kortex (n=12, 30%; Abweichung 5,41% [3,94–9,06] links bzw. 5,77% [2,54–18,00] rechts). Die stärkste Atrophie wiesen die Hippocampi auf (n=6, 15%; Abweichung 12,82% [10,26–17,95]). Temporale, parietale, okzipitale und insuläre Regionen sowie subkortikale und infratentorielle Strukturen zeigten geringere Atrophieraten.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit CAA zeigten sich charakteristische regionale Atrophiemuster mit bevorzugt kortikaler Beteiligung. Diese Befunde könnten zur Entwicklung bildgebungsbasierter Marker für CAA-assoziierte strukturelle Veränderungen beitragen.

DGN-YT-62

Blut-Biomarker zur individualisierten Risikoabschätzung einer ARIA unter Amyloid-ß-Immuntherapie bei Patienten einer Alzheimer-Erkrankung

Alicia Wildemann [1], Marc Pawlitzki[2], Felix Reininghaus[1], Julia Thein[1], Verena Bittner[1], Melina Trigoussis[1], Hendrik Mattern[3,4], Daniel Behme[5], Sven G. Meuth[6], Stefanie Schreiber[1,2], Katja Neumann[1]

[1]Klinik für Neurologie, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Magdeburg, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Heinrich-Heine-Universität, Medizinische Fakultät, Düsseldorf, Deutschland, [3]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Helmholtz-Gemeinschaft, Magdeburg, Deutschland, [4]Biomedizinische Magnetresonanz, Otto-von-Guericke-Universität, Naturwissenschaftliche Fakultät, Magdeburg, Deutschland, [5]Klinik für Neuroradiologie, Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Magdeburg, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, Universität Münster, Medizinische Fakultät, Münster, Deutschland

Hintergrund: Bei bis zu 80% der Patienten einer Alzheimer-Erkrankung (AD) tritt parallel eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) auf. Patienten mit schwerer CAA haben unter Amyloid-ß-Immuntherapie zur Behandlung der AD ein erhöhtes ARIA-Risiko (amyloid related imaging abnormalities), welches mit der Entwicklung zerebraler Ödeme und Hämorrhagien assoziiert ist. Die Beurteilung von Risikofaktoren für eine ARIA beruht neben der Bestimmung des ApoE4-Status, auf magnetresonanztomographischen Aufnahmen (MRT). Allerdings kommen MRT-Untersuchungen für viele AD-Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht in Frage.

Ziele: Ziel der prospektiven Studie ist die Identifikation geeigneter Blut-Biomarker, die mit MRT-Markern einer perivaskulären Drainagestörung korrelieren und demnach ein erhöhtes ARIA-Risiko unter Amyloid-ß-Immuntherapie anzeigen.

Methoden: An 27 Patienten mit CAA und/oder AD (durchschnittlich 77,0 ± 8,2 Jahre alt, MMST 23,8 ± 6,4) und 13 gesunden Kontrollprobanden (71,1 ±7,7 Jahre alt, MMST = 29,6 ± 0,5) wurden umfangreiche MRT-, Blut- und neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt, sowie vaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und Nikotinkonsum bestimmt.

Die MRT-Bildgebung erfolgte am 3 Tesla Skyra Fit (Siemens Healthineers) und beinhaltete eine 3D-MPRAGE als strukturelle Referenz, eine 3D-FLAIR zur Untersuchung von Marklagerläsionen, eine T2-gewichtete TSE zur Darstellung perivaskulärer Räume, eine SWI zur Detektion von Blutungen (zerebrale Mikroblutungen, intrazerebrale Blutungen und Siderosen), eine multi-TI PASL zur Analyse der zerebralen Perfusion, eine multi-TE pCASL zur Charakterisierung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS), sowie eine Resting-State-fMRI zur Bestimmung der funktionellen Konnektivität. Mikroangiopathiemarker wurden nach STRIVE-2 Kriterien charakterisiert.

Neuropsychologische Testungen umfassten: ACE-R inkl. MMST, TMT-A/B, TAP Alertness-Test, PSQI und GDS-30. Für die Blutuntersuchungen wurden Proben von Plasma, Serum und PBMCs (peripheral mononuclear cells) entnommen und asserviert. An den Blutproben werden zurzeit explorative proteomische Analysen durchgeführt, sowie ausgewählte Blut-Biomarker, wie Cytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren und andere lösliche Biomarker mittels Durchflusszytometrie quantifiziert (Abb. 1).

Ergebnisse: Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen sollen mit den MRT-Markern der CAA-assoziierten Drainagestörung korreliert werden. Präliminär sehen wir bereits eine ausgeprägte Relation zwischen dem Blutmarker Cystatin C und der Wasser-Austausch-Zeit (T_{exch}), die mittels multi-TE pCASL bestimmt wurde, und Blut-Hirn-Schranken-Störungen charakterisiert. Die Konzentration von Cystatin C (Abb. 2b) und das Gesamtvolumen der Marklagerläsionen (Abb. 2a) korrelieren positiv mit einer verlängerten T_{exch} in der weißen Hirnsubstanz.

Die beobachteten Effekte stützen die bereits bekannte Assoziation von Cystatin C mit strukturellen Gefäßschäden, arterieller Steifheit, CAA-assoziierten Blutungen und das Ausmaß der Hyperintensitäten der weißen Substanz.

Bis zum Kongress werden die Blutuntersuchungen abgeschlossen sein.

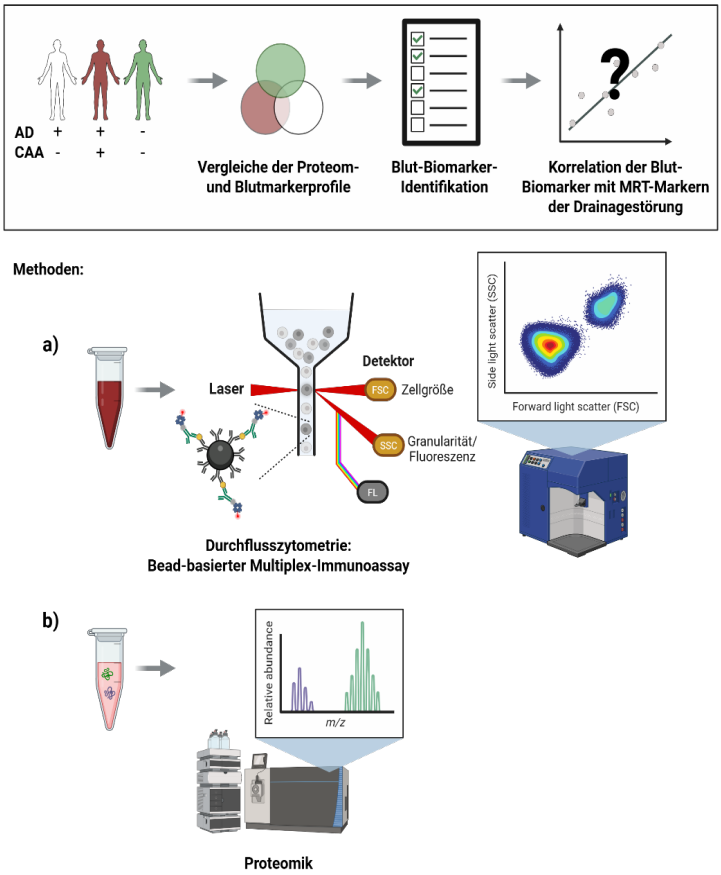


Abb. 1: Untersuchungen zur personalisierten Risikoabschätzung einer ARIA unter Amyloid-β-Immuntherapie. Mit CAA-Patienten als Modellerkrankung für die perivaskuläre Drainagestörung, gesunden Kontrollen und CAA-Patienten mit Alzheimer Ko-Pathologie, sollen Blut-Biomarker identifiziert und mit MRT-Biomarkern der Drainagestörung auf mögliche Korrelationen untersucht werden. Methodisch sollen dafür via a) Durchflusszytometrie, ausgewählte Analyten, wie Cytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren und andere lösliche Marker quantifiziert werden. Außerdem sollen b) proteomische Untersuchungen durchgeführt werden.

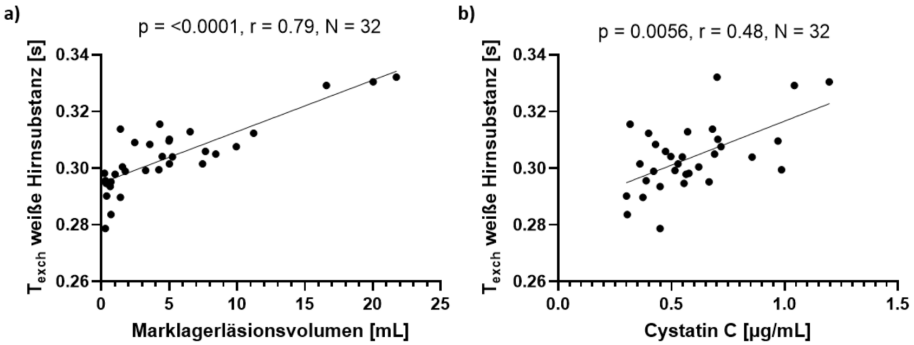


Abb. 2: Spearman-Korrelation von T_{exch} der weißen Hirnsubstanz mit a) Marklagerläsionsvolumen und b) Cystatin C-Konzentration in Serum. Inkludiert sind Patienten mit CAA und/oder AD und gesunde Kontrollprobanden.

Epilepsie

DGN-HT-52

Bayesian heart-rate entropy identifies autonomic dynamics during seizure evolution: a reproducible pilot study

Karmele Rosalia Olaciregui Dague[1], Fernando Rosas[1], Adrián Guitérrez Gómez[2], Rainer Surges[2], Florian Mormann[2], Morten Kringelbach[1]

[1]Centre for Eudaimonia, Dept. of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, [2]Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Background: Epileptic seizures are accompanied by profound alterations in autonomic regulation, yet the physiological information encoded in cardiac dynamics remains incompletely understood. Bayesian heart-rate (HR) entropy has recently been proposed as a probabilistic measure of cardiac dynamics, but whether it captures clinically meaningful aspects of seizure physiology has not been established.

Objectives: To characterize the physiological correlates of Bayesian HR entropy during epileptic seizures and determine whether it primarily reflects behavioral awareness or seizure evolution.

Question: Does Bayesian HR entropy encode ictal behavioral awareness, or does it primarily reflect the dynamic evolution of seizures?

Methods: Bayesian HR entropy was estimated from electrocardiographic recordings acquired during video-electroencephalographic monitoring using the BayesianAtHeart framework. Entropy-derived measures were integrated with quality-controlled clinical metadata to generate a frozen seizure-level analysis dataset from which all subsequent analyses were performed. Associations between seizure-average Bayesian HR entropy and clinical variables were evaluated using linear mixed-effects models accounting for repeated seizures within patients, and time-resolved entropy trajectories were analyzed descriptively.

Results: Following ECG quality control, Bayesian HR entropy was successfully estimated for 51 of 67 seizures from 10 patients; the remaining 16 seizures were excluded because ECG quality was insufficient for reliable entropy estimation. Forty-eight seizures with complete awareness classification comprised the primary analysis cohort. Bayesian HR entropy was not associated with ictal awareness across seizure-average analyses, mixed-effects models, or time-resolved entropy trajectories. Instead, seizure duration emerged as the strongest clinical correlate of Bayesian HR entropy, with longer seizures exhibiting progressively lower entropy. Time-resolved analyses demonstrated that this association reflected a gradual decline in entropy during seizure evolution rather than lower entropy at seizure onset. Post hoc sensitivity analyses indicated that the duration association was not explained by selection bias or by the number of beat-to-beat intervals available to the entropy estimator, and that seizure duration, rather than stable between-patient differences, accounted for the largest proportion of entropy variance. Bayesian HR entropy was not generally reduced during seizures relative to the pre-ictal baseline; instead, entropy trajectory variability declined progressively with seizure duration, more strongly than seizure-average entropy.

Conclusions: Bayesian HR entropy appears to reflect the evolving organization of autonomic regulation during seizures rather than behavioral awareness. In this pilot cohort, seizure duration was the strongest physiological correlate of Bayesian HR entropy, and progressive reductions in entropy emerged during seizure evolution rather than at seizure onset. These findings establish a fully reproducible computational framework for Bayesian HR entropy analysis and provide a foundation for future prospective investigations of autonomic dynamics in epilepsy.

DGN-HT-80

Brain-reactive antibody-secreting cells identify an immune-active state in refractory GAD65 autoimmune encephalitis-associated epilepsy

Juliane Luisa Berns[1], Tobias Baumgartner[1], Franziska Thaler[2,3], Rainer Surges[1], Susanne Schoch[4], Janine Becker-Gotot[5], Albert J. Becker[4], Julika Pitsch[1]

[1]University Hospital Bonn, Department of Epileptology, Bonn, Germany, [2]LMU University Hospital, Institute of Clinical Neuroimmunology, Munich, Germany, [3]Ludwig-Maximilians-Universität München, Biomedical Center (BMC), Munich, Germany, [4]University Hospital Bonn, Institute of Cellular Neurosciences II, Bonn, Germany, [5]University Hospital Bonn, Institute for Molecular Medicine and Experimental Immunology, Bonn, Germany

Background: Brain-reactive immunoglobulin G (IgG) autoantibodies targeting the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase (GAD65) may persist at high titers over the disease course of autoimmune encephalitis-associated epilepsy (AEAE). However, the clinical significance of GAD65 IgG remains controversial, and it is unresolved whether these autoantibodies reflect residual humoral immunity or ongoing cellular immune activation.
Objectives: In the present study, we aimed to bridge the gap between robust serological findings and the unresolved clinical significance of GAD65 IgG in AEAE.
Question: Does persistent high-titer GAD65 IgG in patients with GAD65-AEAE reflect residual humoral immunity or ongoing cellular immune activation?
Methods: We longitudinally characterized GAD65 IgG responses and associated cellular correlates across biological compartments in prototypical GAD65-AEAE patients with differing seizure outcomes. We combined analysis of oligoclonal bands, serology, *in vitro* B cell assays, PBMC cultures, flow cytometry, ELISpot, ELISA, immunoprecipitation, immunoblotting, and detailed clinical phenotyping.
Results: Intrathecal IgG synthesis was present in a subset of patients throughout the disease course, and cerebrospinal fluid and serum GAD65 IgG titers were positively correlated. Peripheral blood brain-reactive IgG^+ memory B cells remained detectable and readily reactivatable *in vitro* over time, but their frequency did not distinguish seizure outcomes. In contrast, circulating brain-reactive IgG^+ antibody-secreting cells (ASCs) emerged as a correlate of immune-activity. ASC responses occurred independently of generalized B cell activation and GAD65 was identified as a major antigen of observed brain-reactive IgG. Clinically, brain-reactive IgG^+ ASCs were increased in patients with poor seizure outcomes, whereas patients with good seizure outcomes exhibited low or undetectable ASC responses.
Conclusions: These findings demonstrate that persistent GAD65 IgG positivity does not uniformly reflect the same immunological state and identify brain-reactive ASCs as a surrogate marker of chronic autoreactive immune activation linked to seizure generation. Our data support conceptualizing GAD65-AEAE as a heterogeneous inflammatory disorder comprising immune-active and immune-inactive states.

DGN-HT-86

Antikonvulsive Wirkung pflanzlicher Extraktfraktionen: Eine hochauflösende Netzwerkanalyse

Lara-Maria Preuth[1], Paul Disse[1], Junior Asahafouo Tiokeng[2], Timur Prozorovskiy[1], Télesphore Benoît Nguelefack[2], Nico Melzer[1], Sven G. Meuth[3], Rajeevan Narayanan Therpurakal[3]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universität von Dschang, Labor für Tierphysiologie und Phytopharmakologie, Dschang, Cameroon, [3]Universitätsklinikum Münster, Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Trotz der verfügbaren medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten bleibt ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten pharmakoresistent. Gerade bei der Temporallappenepilepsie spielen Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit und der Aktivitätsausbreitung innerhalb hippocampaler Netzwerke eine wichtige Rolle. Traditionell verwendete Heilpflanzen könnten dabei eine Quelle für neue antikonvulsiv wirksame Substanzen sein. Mit High-Density-Multielektroden-Arrays (HD-MEA) lassen sich solche Effekte direkt auf Ebene neuronaler Netzwerke untersuchen.

Zielsetzung: Untersucht wurde ein Pflanzenextrakt, der in verschiedenen Regionen Afrikas traditionell zur Behandlung epileptischer Anfälle eingesetzt wird. Ziel war es, dessen Wirkung auf epileptiforme Aktivität im Hippocampus zu erfassen. Dabei wurden sowohl prophylaktische als auch akut anfallssuppressive Effekte betrachtet.

Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob der Extrakt beziehungsweise seine einzelnen Fraktionen die Erregbarkeit hippocampaler Netzwerke und epileptiforme Aktivität reduzieren können und ob sich die Fraktionen in ihrer Wirkung unterscheiden.

Methoden: Die Versuche wurden an akuten murinen Hippocampusschnitten durchgeführt. Spontane und induzierte epileptiforme Netzwerkaktivität wurde mithilfe eines HD-MEA aufgezeichnet. Damit konnten räumliche und zeitliche Veränderungen der neuronalen Aktivität mit hoher Auflösung erfasst werden. Die verschiedenen Extraktfraktionen wurden entweder vor dem Auftreten epileptiformer Aktivität oder nach deren Etablierung appliziert. Anschließend wurden Veränderungen der Netzwerkaktivität und epileptiformer Entladungen ausgewertet.

Ergebnisse: Die getesteten Extraktfraktionen zeigten sowohl bei prophylaktischer als auch bei akuter Anwendung antikonvulsive Effekte. In beiden Versuchsansätzen wurde die epileptiforme Netzwerkaktivität signifikant reduziert. In den HD-MEA-Aufzeichnungen zeigte sich dies unter anderem in einer Abnahme der Spike- und Burst-Frequenzen sowie der Feldpotentialamplituden. Die Stärke des Effekts unterschied sich zwischen den einzelnen Fraktionen. Alle untersuchten Fraktionen beeinflussten jedoch die neuronale Netzwerkexzitabilität und führten zu einer Abschwächung der epileptiformen Aktivität.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass der untersuchte Pflanzenextrakt antikonvulsive und akut anfallssuppressive Eigenschaften aufweist. Mit der HD-MEA-Technologie konnten diese Effekte auf die hippocampale Netzwerkaktivität genauer charakterisiert werden. Die Befunde sprechen dafür, die wirksamen Bestandteile des Extrakts weiter zu untersuchen. In weiteren Arbeiten sollen daher die aktiven Inhaltsstoffe identifiziert, mögliche molekulare Zielstrukturen untersucht und die Wirkung in vivo geprüft werden.

DGN-HT-87

Zelltypspezifische Interneuronen-Dysfunktion als Mechanismus epileptiformer Netzwerkaktivität bei Anti-GABAA-Rezeptor-Enzephalitis

Paul Disse[1], Lara-Maria Preuth[1], Fereshteh Lagzi[2], Amelie Friederike Menke[3], Saskia Räuber[1], Klaus Dornmair[4], Sven G. Meuth[3], Felix Rosenow[2], Peter Jedlicka[2], Nico Melzer[1]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [4]Universitätsklinikum München, München, Deutschland

Hintergrund: Die Anti-$GABA_A$-Rezeptor-Enzephalitis ist eine seltene autoimmune Erkrankung des zentralen Nervensystems, die klinisch häufig mit schwer behandelbaren epileptischen Anfällen und einem Status epilepticus einhergeht. Welche Veränderungen inhibitorischer kortikaler Netzwerke die epileptiforme Aktivität tragen, ist bislang unzureichend geklärt. Da inhibitorische Interneurone in funktionell distinkte Populationen zerfallen, ist insbesondere offen, ob pathogene Autoantikörper diese Populationen differenziell treffen und hierdurch das Gleichgewicht zwischen kortikaler Erregung und Inhibition verschieben.

Ziele: Ziel der Studie war es, die Wirkung eines pathogenen Autoantikörpers gegen die extrazelluläre Domäne der α1-Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors über die Ebenen Einzelzelle und Netzwerk hinweg aufzulösen und diejenige synaptische Konstellation zu bestimmen, die die beobachteten Aktivitätsveränderungen erklärt.

Fragestellung: Verändert die Autoantikörperexposition die Erregbarkeit exzitatorischer Neurone und unterschiedlicher inhibitorischer Interneuronenpopulationen in jeweils unterschiedlicher Weise, und lässt sich aus dieser zelltypspezifischen Verschiebung die entstehende epileptiforme Netzwerkdynamik rekonstruieren?

Methoden: Akute Hirnschnitte des murinen somatosensorischen Kortex wurden mit einem monoklonalen Autoantikörper eines Patienten mit Anti-$GABA_A$-Rezeptor-Enzephalitis inkubiert und mit Kontrollbedingungen verglichen. Die zelluläre Antwort auf definierte Strominjektionen wurde mittels Patch-Clamp-Ableitungen erfasst, die Aktivitätsveränderungen auf Netzwerkebene mittels High-Density-Multielektroden-Arrays (HD-MEA). Ergänzend wurden spiking-basierte Netzwerkmodelle eingesetzt, um synaptische Konstellationen zu identifizieren, die die experimentell beobachteten zelltypspezifischen Veränderungen reproduzieren.

Ergebnisse: Exzitatorische Neurone reagierten nach Antikörperexposition mit gesteigerter Sensitivität gegenüber Stromperturbationen. Inhibitorische Interneurone zeigten dagegen ein heterogenes Antwortmuster: Eine Population wies eine verminderte, eine zweite eine erhöhte Responsivität auf. Die elektrophysiologische Klassifikation anhand der Spike-Morphologie ordnete die erste Gruppe überwiegend schnell feuernden Parvalbumin-(PV)-Interneuronen und die zweite Somatostatin-(SST)-Interneuronen zu. Ruhepotential, Membrankapazität und Membranwiderstand blieben unverändert, sodass die Effekte nicht auf unspezifische Veränderungen der Zelleigenschaften zurückgehen. Auf Netzwerkebene war die Antikörperexposition mit erhöhter Exzitabilität und dem Auftreten langsamer pathologischer Oszillationen verbunden. Die computergestützten Modelle reproduzierten die experimentellen Aktivitätsmuster quantitativ nur dann, wenn die inhibitorischen Synapsen auf exzitatorische Neurone stärker abgeschwächt wurden als die inhibitorischen Verbindungen zwischen Interneuronen. Die pathologischen Oszillationen traten dabei ausschließlich in einem eng begrenzten Aktivitätsbereich der SST-Interneurone auf und gingen mit einer Suppression der PV-Interneurone einher.

Schlussfolgerungen: Die Daten identifizieren eine zelltypspezifische Dysregulation inhibitorischer kortikaler Netzwerke als Mechanismus der epileptiformen Aktivität bei Anti-$GABA_A$-Rezeptor-Enzephalitis – und nicht eine globale Enthemmung. Entscheidend ist die Verschiebung zwischen dem disinhibitorischen SST-PV-Signalweg und der direkten inhibitorischen Wirkung von SST-Interneuronen auf exzitatorische Neurone. Die Verknüpfung von Einzelzell-Elektrophysiologie, HD-MEA-Analyse und computergestützter Modellierung erlaubt damit eine mechanistische Einordnung autoantikörperinduzierter Veränderungen über Zell- und Netzwerkebene hinweg und legt nahe, dass eine gezielte Modulation PV-vermittelter Inhibition therapeutisch relevanter sein könnte als eine unspezifische Verstärkung GABAerger Transmission – was die klinische Therapierefraktärität dieser Patienten erklären könnte.

DGN-IN-138

Seizure prediction with the medical device Episeras®: First interim results of the Seras-Home Real World Study

Tassanai Intravooth[1], Miriam Sonnenschein[2], Dietrich Bosse[2], Asier Gómez Ibáñez[3], Marta Marín Gracia[4], Gustavo Torres-Gaona[5], Adrián Trejo de la Rosa[5], Arjune Sen[6], Xavier Raurich[7], David Blánquez[7], Bernhard J. Steinhoff[1,8]
[1]Epilepsy Center Kork, Kehl-Kork, Germany, [2]Neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Langenfeld, Germany, [3]Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain, [4]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain, [5]5Synaptia Health Group, Barcelona, Spain, [6]John Radcliffe Hospital Oxford NHS, Oxford, United Kingdom, [7]MJN Neuroserveis, Blanes, Spain, [8]Clinic for Neurology and Neurophysiology, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Background: Approximately one-third of epilepsy patients remain drug-resistant and keep facing the unpredictability of seizures, a substantial psychosocial burden and an increased risk of seizure-related injuries. Episeras® is a non-invasive wearable class IIa medical device designed to alert patients *before* a seizure. The system combines an earpiece capturing the brain activity with a smartphone application that analyzes the signal in real time with an artificial intelligence-based algorithm.
Objectives: The Seras-Home Study (NCT05845255) is conducted to assess the impact of Episeras® through seizure detection on quality of life, seizure-related accidents and to assess the overall ability of the device to predict seizures in a real-world setting.
Methods: The study is an ongoing international multicenter post-market clinical follow-up study with centers from Spain, UK, and Germany participating. Eligible epilepsy patients with focal-onset, generalized-onset or focal to bilateral tonic-clonic seizures are drug-resistant suffering from recurrent daytime seizures. The patients are randomized (3:1) to the Episeras® intervention group or to the control group receiving usual care. After baseline data is collected, participants undergo a training phase in which the device algorithm generates a patient-specific individual model based on individually confirmed seizures. Following the training phase, the system generates personalized seizure risk alerts. Endpoints include assessments of quality of life (QOLIE-31) and seizure-related accidents and the performance of the device in terms of sensitivity, specificity, accuracy and false alarm rate. The training phase of the algorithm needs the confirmation of 5 seizures, preceding the observation period of six months.
Results: The data set of the first interim analysis includes 24 of the planned 130 patients of the Seras-Home study. In the intervention group, quality of life measured by QOLIE-31 improved by 11.3 points compared with the control group. Although this difference in the interim analysis is not statistically significant it shows a positive trend. The use of Episeras® was associated with a reduction in the probability of seizure-related accidents decreasing from 16% at baseline to 3% when wearing the device. The overall prediction performance of Episeras® was high with a sensitivity of 82.6%, a specificity of 99%, an accuracy of 99% and a false alarm rate of 0.281 per day.
Conclusions: The interim results support the potential of the medical device to detect seizures before they occur. Seras-Home indicates beneficial effects of Episeras® for drug-resistant epilepsy patients in terms of their personal safety and improvement of quality of life: the psychological pressure of the patients whether a seizure will occur is reduced. Final evaluation of the complete study cohort is awaited.
Funding: The study was funded by EIT Health and European Commission under the grant 220445-230126 in BP2022-BP2023.

DGN-WP-10

Time processing disorders in mesial temporal lobe epilepsy

Michael Schwarz[1], Hajo M. Hamer[1], Katrin Walther[1]
[1]*University hospital Erlangen, Department of Neurology, Epilepsy Center, Erlangen, Germany*

Background: The present study investigates the explicit and implicit timing abilities of patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).
Objectives: Patients from the Epilepsy Center Erlangen and neurologically healthy participants were examined using a foreperiod task as an implicit measure and a time bisection task as an explicit measure of timing abilities.
Question: We predicted lower temporal abilities and higher variability in epileptic patients compared to controls considering the involvement of mesial temporal areas in explicit timing.
Methods: A critical distinction is made between mechanisms involved in tasks during which the aim is to consciously provide an approximation of time passed (explicit timing) and tasks for which the aim is non-temporal but can be aided by a presumably incidental temporal context (implicit timing).
The performance of 21 MTLE patients and 21 neurologically healthy controls was tested on two separate tasks. The time bisection task was used to investigate explicit timing and the foreperiod task (participants must react to a stimulus presented after a warning signal) to test implicit timing.
Results: For the time bisection task, less precise temporal judgements were found in the patient group compared to the control group. This was indicated by a flatter psychophysical curve in the patients compared to controls. Moreover, participants did not differ in term of precision, but patients were more variable than controls.
There was no statistical difference between the performance of the control and the patient group in the implicit timing task. Both groups demonstrated the foreperiod effect, meaning that the RTs of the participants became shorter with longer durations.
Conclusions: Explicit and implicit timing abilities influence behavior and underly daily decision-making and planning. Explicit timing is the deliberate estimation of a time period, while implicit timing describes the unconscious processing of temporal information. This study revealed explicit time alteration and preserved implicit timing in patients.
Overall, there was a larger difference between patients and controls in explicit timing abilities than in implicit timing abilities. Patients showed lower temporal sensitivity in explicit timing, while their foreperiod effect in the implicit timing task was largely preserved. This study was the first to explore implicit timing in epileptic patients.

DGN-WP-21

Stereotactic laser thermal ablation in mesial temporal lobe epilepsy – seizure outcome, reablation rate, and antiseizure medication reduction two years after the procedure

Friedhelm C. Schmitt[1,2], Lars Büntjen[3,4], Hans-Jochen Heinze[1,5], Daniel J Curry[6], Olga Kukhlenko[1], Rostyslav Kukhlenko[1], Jörn Kaufmann[1], Claus Tempelmann[1], Oliver Welp[1], Hermann Stefan[7], Hermann Hinrichs[1,5], Emrah Düzel[8], Stefanie Schreiber[1], Erol Sandalcioglou[3], Jürgen Voges[4]

[1]Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Deutschland, [2]Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Division of Pediatric Neurosurgery, Houston, United States, [3]Universitätsklinik für Neurochirurgie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Deutschland, [4]Universitätsklinik für Stereotaktische Neurochirurgie, Magdeburg, Deutschland, [5]Leibnitz Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland, [6]Division of Pediatric Neurosurgery, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, United States, [7]Klinik für Neurologie - Biomagnetism, Universitätsklinik der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, Deutschland, [8]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Magdeburg, Deutschland

Background: Temporal lobe resections represent a hurdle for many epilepsy patients (1,2). Due to their minimally invasive nature, ablative procedures such as MRI-guided laser interstitial thermal therapy (MRgLITT) and radiofrequency thermoablation (RF-TA) are therefore attractive alternatives (3). Sofar MRgLITT has been applied in relatively few Germany-based patients compared to the international practice. In a single-center study, MRgLITT for selective amygdalohippocampectomy (sAHE) in mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) achieved seizure freedom (Engel outcome I) rates between 60.5% (in mTLE with hippocampal sclerosis [HS]) and 33% (in non-lesional mTLE). 15.5% of these patients did undergo a re-ablation (4). A follow-up period of more than one year allows for a more reliable prognostic assessment concerning postsurgical seizure freedom (2).

Objectives: After a follow-up period of at least 2 years, seizure outcome following MRgLITT, the number of reoperations, the differential use of additional RF-TA, and the dependence on etiology were summarized in 22 patients with mTLE.

Questions: What is the rate of seizure freedom 2 years after the initial MRgLITT in patients with mTLE, and is it dependent on etiology and/or continuous use of antiseizure medication (ASM)?

Methods: All patients treated with MRgLITT between 2019 and 2024 were evaluated at 3, 6, 12, and 24 months with regard to seizure frequency and antiseizure medication (ASM). Surgical and clinical records were analyzed concerning the use of ablative procedures and etiology.

Results: A total of 22 patients underwent MRgLITT, of whom 4 (18%) required repeat ablation. Among 14 mTLE patients with HS, 77% achieved seizure freedom; among 5 patients with lesional epilepsy of other etiologies, 40% achieved seizure freedom; and among patients with non-lesional epilepsy, 33% achieved seizure freedom. Approximately 20% experienced recurrence, which was temporally associated with tapering of ASM.

Conclusions: In this comparatively large German cohort, the rate of seizure freedom after 2 years—consistent with international studies—was strongly dependent on etiology. In mTLE with HS, seizure outcomes were comparable to those of resective procedures. However, approximately 20% of patients required repeat ablation or experienced recurrence after ASM reduction. Patients should be informed about the possible need for repeat ablation and the risk of recurrence following ASM tapering. Larger longitudinal studies and a head-to-head comparison with resective sAHE are also necessary to provide more robust evidence regarding other parameters (e.g., neuropsychological outcomes).

Literature:

1. Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, et al. rends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes, JNNP 87(12):1322-1329 (2016)
https://jnnp.bmj.com/lookup/pmidlookup?view=long&pmid=27707870
2. Schmitt FC, Meencke HJ, Factors predicting 10-year seizure freedom after temporal lobe resection, Clinical Epileptolgy 33(1):50-61 (2020)
https://link.springer.com/article/10.1007/s10309-019-00302-x

3. Voges J, Wellmer J, Buntjen, L, et al., Radiofrequency thermoablation - the neurosurgical perspective. Clinical Epieptology 30:98-104 (2017)
https://www.springermedizin.de/content/pdfld/11927258/10.1007/s10309-016-0095-9
4. Gross RE, Stern MA, Willie JT, et al. Stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. Ann Neurol. 83, 575-587 (2018)
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.25180

DGN-WP-35

The Challenge of EEG Diagnosis of NCSE: Real-World Validation and Limitations of the Salzburg Consensus Criteria in the ICU and IMC Setting

Oliver Bucur[1], Balachandar Kaleeswaran[1], Hassan Soda[1], Irena Kirova[1], Marius Ciprian Stan[1]
[1]*Rhön Clinic Campus Bad Neustadt, Departments of Acute Neurology, Stroke Unit, and Neurological Intensive Care, Bad Neustadt, Germany*

Background: The Salzburg Consensus Criteria (SCC) provide a standardized framework for diagnosing non-convulsive status epilepticus (NCSE). While original validations demonstrated high accuracy, subsequent blinded studies reported lower predictive values and specificity. However, these studies primarily evaluated EEG criteria in isolation. In intensive care (ICU) reality, EEGs are interpreted alongside full clinical data.
Objective(s): To evaluate the speed, reliability, and real-world applicability of the SCC using integrated clinical data. We aimed to determine the frequency of immediate versus delayed diagnoses, identify diagnostic pitfalls of specific EEG patterns/etiologies, and detect false-positive clinical codings.
Question(s): How reliably do the SCC identify NCSE when combined with clinical data? Which phenotypes pose the greatest challenge for immediate diagnosis, and how do individual SCC criteria perform?
Method(s): We retrospectively analyzed 34 suspected NCSE cases from the Departments of Acute Neurology, Stroke Unit, and Neurological Intensive Care (IMC/ICU) at Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt (2024–2025). Convulsive forms and patients receiving sedation or antiseizure therapy prior to the initial EEG were excluded. We evaluated initial SCC fulfillment (criteria 1, 2a, 2b, 2c) against the definitive diagnosis established through electroclinical follow-up.
Result(s): NCSE was confirmed in 91% (31/34) of the cohort. Underlying etiologies were primarily ischemic or non-traumatic intracranial hemorrhages (62%), followed by neurodegenerative diseases (12%) and neoplasms (6%). Immediate SCC-based diagnosis was achieved in 74% (23/31) of confirmed cases. Rapid identification was almost exclusively seen in patients with rhythmic delta activity (RD), lateralized periodic discharges (LPDs)—often linked to vascular lesions—discharges >2.5 Hz, or motor phenomena (criterion 2b).
Eleven patients initially failed the criteria; 73% (8/11) were ultimately confirmed as NCSE. The phenotype of these "missed" cases was highly specific: 50% presented with generalized periodic discharges (GPDs) and 75% showed isolated impaired consciousness. Patients with pre-existing dementia were particularly prone to this clinically silent GPD phenotype (GPD + isolated impaired consciousness). Notably, 80% (4/5) of all confirmed NCSE cases with this specific phenotype were initially missed, demonstrating 0% initial fulfillment across all SCC criteria.
Conclusion(s): The SCC perform rapidly and reliably for LPDs, RD, periodic discharges >2.5 Hz, or motor phenomena. However, the phenotype combining GPDs with isolated impaired consciousness—frequently seen in dementia—remains a significant diagnostic blind spot. In these cases, initial negative SCC findings do not exclude NCSE, and empirical antiseizure medication (ASM) trials remain the most critical diagnostic gateway.

DGN-WP-57

Near-SUDEP nach generalisiertem epileptischem Anfall bei Verdacht auf Autoimmunenzephalitis

Yana Leven[1],Elisabeth Schreivogel[1], Abdelnabi Abdelrahman[1], Nico Melzer[1]
[1]*Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund: Ein 34-jähriger, zuvor gesunder Patient stellte sich nach außerklinischem Herzstillstand (OHCA) infolge eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls (near-SUDEP) vor. Nach 17-minütiger kardiopulmonaler Reanimation und mehrfachen Defibrillationen wurde ein Spontankreislauf (ROSC) erreicht. Post-ROSC traten rezidivierende ventrikuläre Tachykardien auf, die weitere Defibrillationen erforderten. Anamnestisch bestand der Verdacht auf eine Cerebellitis im 15. Lebensjahr bei einer Episode verstärkter Ataxie unklarer Ätiologie.
Diagnostische Befunde: Bei dynamischem Troponinanstieg (104 > 285 > 484 > 621 ng/l, Referenz < 14ng/l) wurde mittels Koronarangiographie eine makrovaskuläre koronare Herzerkrankung ausgeschlossen. Die initiale kardiale MRT (12.12.2024) zeigte eine aktive Perimyokarditis der Lateralwand bei erhaltener biventrikulärer Funktion, in der Verlaufskontrolle (16.04.2025) war diese vollständig regredient. Die neuronenspezifische Enolase (NSE) erreichte nach zwei Tagen einen Spitzenwert von 24,9 µg/L (<16 µg/l). Liquoranalysen nach einem (02.11.2024) sowie nach elf Tagen (12.11.2024) zeigten normwertige Zellzahlen, eine intakte Blut-Liquor-Schranke und eine negative Erregerdiagnostik. Die Autoimmundiagnostik identifizierte Anti-Glycinrezeptor-Antikörper im Liquor (1:1 im Zell-basierten Assay) und Serum (1:32 im Zell-basierten Assay); SOX-1-Antikörper waren grenzwertig positiv. Die zerebrale MRT zeigte eine linksseitige Hippocampussklerose ohne Hinweise auf eine akute Enzephalitis oder Ischämie. Im Ruhe-Wach-EEG zeigte sich ein verlangsamter Grundrhythmus ohne Hinweise auf epilepsietypische Muster oder umschriebene Funktionsstörungen.
Therapie und Verlauf: Der Patient benötigte eine zweiwöchige maschinelle Beatmung sowie intensivmedizinische Betreuung bis zum 15. November 2024. Eine anfallssupprimierende Therapie (ASM) mit Levetiracetam (500mg 1-0-1) wurde im November 2024 initiiert und im Verlauf bis März 2025 auf 1000mg 1-0-1 aufdosiert. Aufgrund des Verdachts auf eine Impulskontrollstörung DD Levetiracetam-assoziierte psychische Verhaltensstörung, erfolgte im Juni 2025 eine Reduktion des Levetiracetams sowie die Eindosierung von Lamotrigin (25mg 3-0-3).
Angesichts der nachweisbaren Autoantikörper wurde eine Immuntherapie mittels Plasmapherese (2 Zyklen) eingeleitet und aufgrund von Komplikationen auf eine Immunadsorption (7 Zyklen) umgestellt. Eine anschließende B-Zell-Depletion mit Rituximab am 28. November und 23. Dezember 2024, führte zu einer schrittweisen neurologischen Verbesserung. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos maliger Rhythmusstörungen bei Hippocampussklerose wurde am 27. Dezember 2024 ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt. Bei Entlassung bestand eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MoCA 20/30) in den Bereichen Aufmerksamkeit (-1 Punkt), Gedächtnis (-5 Punkte) und Orientierung (-4 Punkte) bei insgesamt deutlicher funktioneller Erholung.
Schlussfolgerungen: Dieser Fall verdeutlicht eine potenziell lebensbedrohliche neurokardiale Interaktion bei Autoimmunenzephalitis. Epileptische Anfälle können über eine Dysregulation zentraler autonomer Kontrollzentren, insbesondere limbischer und mesial-temporaler Areale, maligne Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand auslösen (near-SUDEP/SUDEP). Neben dieser zentral vermittelten autonomen Dysbalance ist auch ein direkter antikörperassoziierter Einfluss auf das myokardiale Reizleitungssysteme zu diskutieren, da Glycinrezeptor-Untereinheiten auch kardial exprimiert werden. Diese Kasuistik unterstreicht die klinische Relevanz kardialer Komplikationen bei epileptischen Anfällen und verdeutlicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen autoimmunologischen Abklärung, eines konsequenten kardialen Monitorings sowie einer engen interdisziplinären Therapie.

DGN-WP-222

Status epilepticus mit iktualer Hemiparese?

Ana Visokaliyska[1], Hjördis Hentschel[1]
[1]*Klinik Bavaria Kreischa, Fachkrankenhaus, Intensivstation, Kreischa, Deutschland*

Hintergrund: Der Nachweis von epilepsie-typischen Potentialen im EEG ohne klinisches Korrelat belegt keine Epilepsie.
Fallvorstellung: Ein 61jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes wurde nach hyperosmolarem, ketoazidotischem Koma mit non-konvulsivem Status epilepticus in unserer Rehabilitationsklinik aufgenommen. Liquordiagnostik (unauffällig) und cMRT mit kleinen kortexnahen Demyelinisierungen bds. fronto-parietal waren zuvor erfolgt.
Bei Reha-Beginn bestanden eine Bewusstseinsstörung sowie symmetrische Tetraparese infolge Enzephalopathie sowie eine diabetische Polyneuropathie. Die anfallssuppressive Therapie mit Levetiracetam und Lacosamid wurde zunächst fortgeführt. Nach einer Woche trat akut eine Hemiparese rechts auf. CCT mit CT-Angiographie waren ohne richtungsweisende Pathologie, im Notfall-EEG zeigten sich rhythmische epileptiforme Entladungen links fronto-parieto-occipital, allerdings ohne andere regionale Herdstörung. Der Patient erhielt pragmatisch 2 mg Clonazepam i.v., die Hemiparese bildete sich rasch zurück. Unter dem Aspekt eines non-konvulsiven Status epilepticus mit iktualer Hemiparese rechts wurde die anfallssuppressive Therapie eskaliert. Aufgrund der etwas untypischen EEG-Konstellation erfolgte eine Nachbefundung durch einen spezialisierten Epileptologen, der eindeutig rhythmische Elektrodenartefakte linksseitig identifizierte. Alle Anfallssuppressiva wurden innerhalb weniger Tage vollständig abgesetzt. Klinisch trat kein Anfall auf, im EEG nach 1 Woche zeigten sich keine Epilepsie-Potentiale und keine umschriebene Störung links. Die zwischenzeitlich komplett rückgebildete Hemiparese rechts wurde nun revidierend als mikroangiopathische transitorische ischämische Attacke gewertet. Neben Komplettierung der Schlaganfall-Diagnostik wurde eine Sekundärprophylaxe mit ASS und CSE-Hemmer neu begonnen.



Abb. 1: Notfall-CCT, ca. 30 min nach Beginn der Hemiparese rechts (unauffällige CT-Angio nicht abgebildet)



Abb. 2: Notfall-EEG, ca. 1 Stunde nach Beginn der Hemiparese rechts

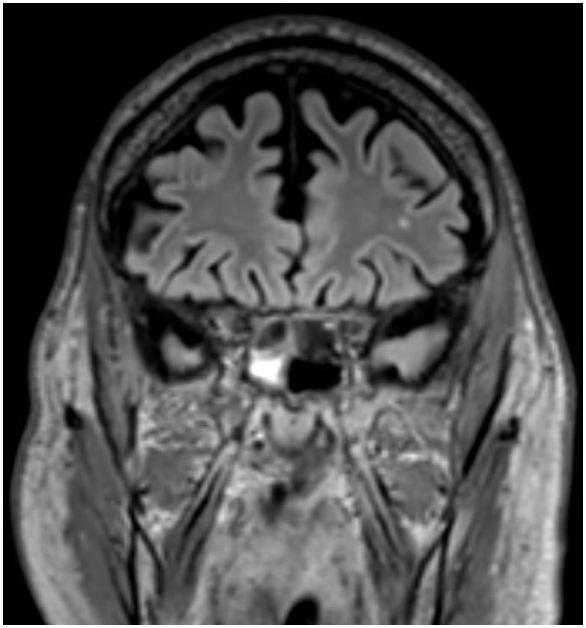


Abb. 3: externes Vor-MRT (FLAIR) mit bekannter mikroangiopathischer Läsion links subkortikal

Schlussfolgerung: Eine klinische Symptomatik sollte nicht zur voreiligen Interpretation von EEG-Veränderungen verleiten. In unserem Fall wurde durch zeitnahe EEG-Befund-Korrektur eine unnötige Epilepsie-Therapie beendet, stattdessen eine dringend indizierte Schlaganfall-Sekundärprophylaxe eingeleitet.

DGN-WP-237

Einfluss von Neurostimulation auf Herzfrequenzvariabilität und T-Wave-Alternans

Jakob Lichtenberger[1], Catarina Caldeiras[1], Jan Rémi[1], Christian Vollmar[1], Mathias Kunz[2], Jan Mehrkens[2], Michael Schmutzer-Sondergeld[2], José Freitas[1], Elisabeth Kaufmann[1]

[1]LMU Klinik Großhadern Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [2]LMU Klinikum Großhadern, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: Epilepsiepatienten weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine insgesamt 2-3-fach höhere Mortalitätsrate auf.[1,2] Sudden unexpected death in epilepsy patients (SUDEP) stellt eine der Hauptursachen für die erhöhte Mortalitätsrate bei Epilepsiepatienten dar. Patienten mit nachgewiesener Pharmakoresistenz und anhaltenden generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (GTCS)/fokal zu bilateral tonisch klonischen Anfällen (FBTCS) sind einem besonders hohen Risiko ausgesetzt.[3,4] Diese Merkmale treten besonders häufig bei Patienten unter Neurostimulationstherapie auf. Überraschenderweise haben multizentrische Studien zur Vagusnervstimulation (VNS) und tiefen Hirnstimulation des anterioren Nucleus des Thalamus (ANT-DBS) jedoch deutlich niedrigere SUDEP-Raten als erwartet berichtet.[5,6] Einige Studien haben einen positiven Einfluss von Neurostimulationsverfahren auf Parameter der autonomen Balance wie Herzfrequenzvariabilität (HRV) und T-Wave-Alternans (TWA) nachgewiesen, sodass dies als möglicher Einflussfaktor auf die SUDEP-Rate postuliert wurde. [7–10]
Ziele: Vergleich von HRV und TWA vor und nach Neurostimulation im Langzeit-Follow-Up
Fragestellung: Beeinflusst Neurostimulation autonome Funktionen wie HRV oder TWA?
Methoden: In einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie wurden 4 Kohorten ausgewählt und hinsichtlich einer HRV- und TWA-Veränderung unter Epilepsiebehandlung verglichen:
1. VNS-Patienten,
2. ANT-DBS-Patienten,
3. Doppelstimulationspatienten unter VNS und ANT-DBS, sowie
4. Patienten, die eine resektive Epilepsiechirurgie erhielten, jedoch keine Anfallsfreiheit erreichten.

HRV und TWA wurden auf der Grundlage eines 10-20-minütigen Ein-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) vor Neurostimulation oder Epilepsiechirurgie berechnet und mit HRV und TWA bei der letzten Follow-up-Untersuchung mit verfügbaren EKG-Daten verglichen.
Ergebnisse: Es gab keine statistisch signifikante Veränderung der HRV oder TWA unter Neurostimulation mit VNS oder ANT-DBS. Die Subgruppenanalyse ergab einen signifikanten Anstieg der HRV bei klinischen Non-Respondern auf ANT-DBS; dies war jedoch höchstwahrscheinlich auf die geringe Strichprobengröße von nur drei Patienten zurückzuführen.
Schlussfolgerungen: Es wurde keine signifikante und anhaltende Veränderung der HRV und TWA unter Neurostimulation mit VNS oder ANT-DBS beobachtet. Es gibt einige Studien die Verbesserungen der HRV oder TWA unter Neurostimulation in einem Follow-up Zeitraum bis maximal einem Jahr nachgewiesen haben.[7,9–12]
Insgesamt ist es also möglich, dass Neurostimulation zu transienten, jedoch nicht anhalten Verbesserungen der autonomen Balance führen. Die beobachtete Reduktion der SUDEP-Rate unter Neurostimulation ist daher jedoch höchstwahrscheinlich auf die allgemeine Verringerung der Gesamtanzahl von Anfällen, insbesondere von GTCS und FBTCS, zurückzuführen.

DGN-WP-401

Von der Ausnahme zur ersten Wahl? Endovaskuläre Therapie des akut auf chronischen Subduralhämatoms auch als Therapieoption zur Behandlung eines Status epilepticus

Katharina Fleischmann[1], Stefan Schmid[2], Christina Wendl[3], Ralf Linker[4], Felix Schlachetzki[4], Irena Kovacic[5]
[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland, [2]Institut für Neuroradiologie am medbo Bezirksklinikum Regensburg, Neuroradiologie, Regensburg, Deutschland, [3]Institut für Neuroradiologie am medbo Bezirksklinikum Regensburg, Zentrum für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Regensburg, Neuroradiologie, Regensburg, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Neurologische Intensivstation, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Das chronische Subduralhämatom (SDH) weist eine steigende Inzidenz auf. Hierbei kommt es durch ein initiales Bagatelltrauma zu einer Einblutung zwischen Dura und Arachnoidea mater, was einen chronischen Entzündungsreiz darstellt und folglich eine Gefäßneubildung und neue Blutungen induziert. Wichtigstes Gefäß stellt hierbei die A. meningea media (AMM) dar.
Ziele: Identifikation der Risikopatienten mit akut- auf chronischen SDH unter Antikoagulation für die primäre Embolisation der AMM bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten und Status epilepticus.
Fragestellung: Ist die primäre Embolisation der AMM bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten unter Antikoagulation und Status epilepticus eine sichere Alternative gegenüber der etablierten chirurgischen Therapie?
Fallbeschreibung: Der Patient wurde aufgrund eines akut- auf chronischen SDH (Bild 3) unter bestehender Antikoagulation nach Aorten- und Mitralklappenersatz infolge einer Endokarditis zuverlegt. Aufgrund der erforderlichen Antikoagulation war eine operative Versorgung primär nicht möglich. Die Gerinnungseinstellung gestaltete sich erschwert mit wiederholten Entgleisungen und Blutungzunahme, sodass eine vorsichtige Antagonisierung notwending war. Darüber hinaus kam es zu Vigilanzminderung, sowie zu einer Verschlechterung der Aphasie und Apraxie als Folge eines Status epilepticus. Nach interdisziplinärer Falldiskussion und weiterhin fehlender operativer Versorgung erfolgte Embolisation der AMM (Bild 5,6). Postinterventionell präsentierte sich der Patient wach, anfallsfrei und ohne relevante Fokalneurologie. In den bildgebenden Kontrollen zeigte sich das SDH unter weiterhin notwendiger Antikoagulation bei Aorten- und Mitralklappenersatz vollständig regredient.

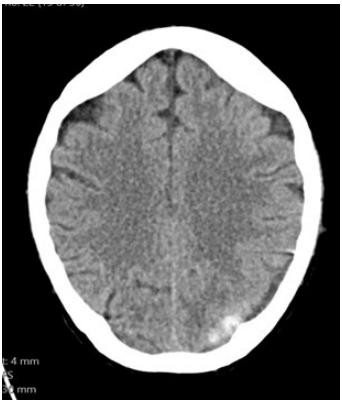
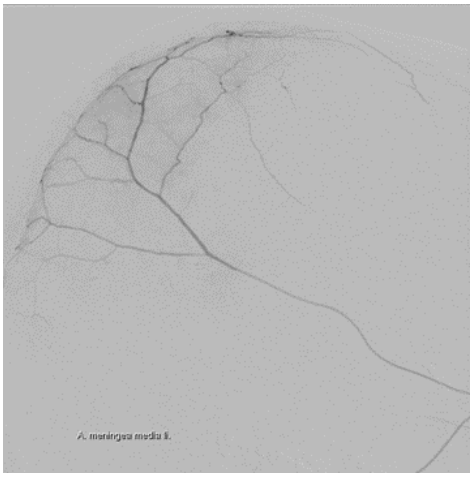


Bild 3.



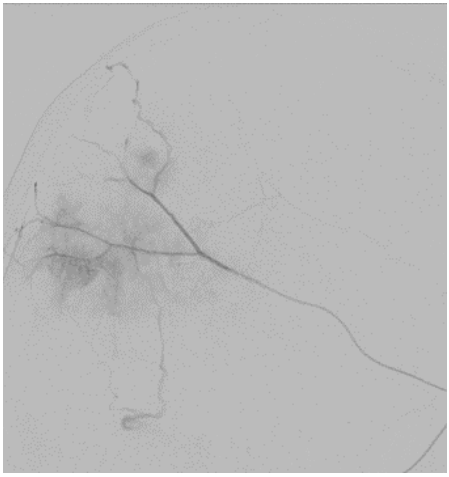


Bild 5.
Parietaler Ast der A. menigea media vor und nach Embolisation.

Bild 6.

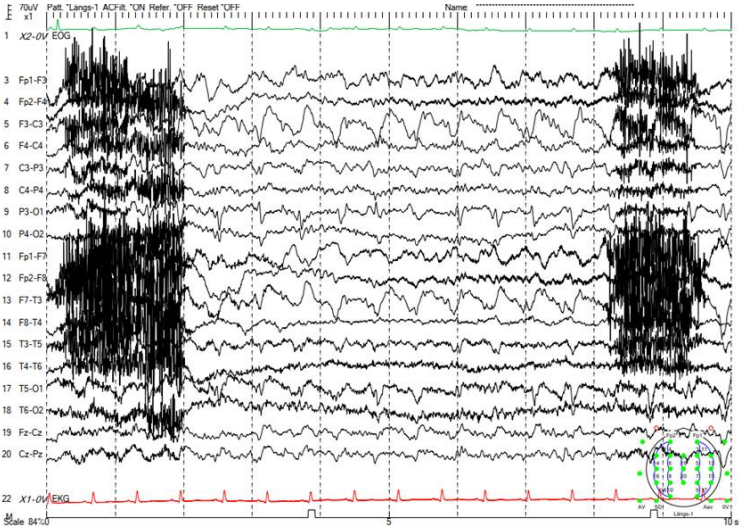


Bild 9. Status epilepticus.

Diskussion: Der vorliegende Fall zeigt, dass die Embolisation der AMM eine valide und risikoarme Therapie-Alternative zur operativen Hämatomevakuation ist, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten unter Notwendigkeit einer Antikoagulation, die auch als Therapieoption bei einem Status epilepticus zur Anwendung kommen kann.

DGN-WP-438

Synergistische Modulation von AMPA-Rezeptoren durch die Kombination von mittelkettigen Triglyceriden und Perampanel zur Therapie eines autoimmunen Status epilepticus

Yaroslav Winter[1], Laura Marie Stadler[1], Laurin Schappe[1], Piergiorgio Lochner[1], Luna Bonifer[1], Mathias Fousse[1], Sergiu Groppa[1]
[1]*Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland*

Hintergrund: Neue Studiendaten legen nahe, dass die ketogene Diät mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT) in Kombination mit Perampanel synergistisch wirken kann. Diese Synergie wird durch die Modulation von AMPA-Rezeptoren (α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure) erreicht. Immunmodulierende Eigenschaften von MCT und Perampanel sind bekannt. Eine synergistische Kombinationstherapie aus MCT und Perampanel zur Therapie eines autoimmunen Status epilepticus wurde jedoch bisher nicht untersucht.
Ziele: Fallbericht zur Behandlung eines autoimmunen Status epilepticus mit einer Kombination aus MCT und Perampanel.
Fragestellung: Kann die synergistische Kombination aus MCT und Perampanel einen Status epilepticus beenden?
Methoden: Wir berichten über eine 33-jährige Frau, die aufgrund einer paraneoplastischen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Enzephalitis einen superrefraktären Status epilepticus entwickelte und mit einer Kombination aus Perampanel und MCT behandelt wurde.
Ergebnisse: Nachdem mehrere Versuche, den Status epilepticus mit Benzodiazepinen, SV2A-Modulatoren, Lacosamid, Ketamin, Propofol und Isofluran zu kupieren, gescheitert waren, wurde zunächst Perampanel bis zu einer Dosis von 12 mg/Tag eindosiert. Dies führte zu einer deutlichen Abnahme der iktalen Aktivität im EEG. Durch die zusätzliche Gabe von MCT konnte der Status epilepticus schließlich beendet werden.
Schlussfolgerungen: Dieser Fall stützt die Hypothese, dass die Kombination aus mittelkettigen Triglyceriden und Perampanel synergistisch bei der Behandlung eines durch Autoimmunenzephalitis verursachten Status epilepticus wirken kann.

DGN-WP-457

Register zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie (EpiC-Register) – Protokoll und erste Daten

Bernd Vorderwülbecke[1], Julia Kustermann[2], Anna Doll[3], Malgorzata Smyk[1], Alexandra Klotz[4], Tim Wehner[5], Lisa Langenbruch[6], Gudrun Gröppel[7], Stefan Wolking[8], Katja Brückner[9], Katharina Ernst[2], Miriam Wienecke[10], Felicitas Becker[11], Katja Menzler[12], Judith Jud[13], Clemens Lang[14], Stjepana Kovac[15], Ingo Borggräfe[2], Georgia Ramantani[16], Thomas Bast[17], Gerald Walser[18], Pia Langenberg[3], Valérie Nickels[1], Daniel Bamborschke[4], Johannes Jungilligens[5], Elena Dornekott[6], Philipp Honrath[8], Michael Lanz[9], Leonie Grosse[2], Martin Lutz[10], Jan Wagner[11], Iris Gorny[12], Ekaterina Pataraia[13], Tamara Lisy[14], Lennart Meyer[15], Elisabeth Kaufmann[2], Thomas Cloppenborg[3]

[1]Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Berlin, Deutschland, [2]LMU Klinikum, München, Deutschland, [3]Epilepsie-Zentrum Bethel, Bielefeld, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [5]Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Bochum, Deutschland, [6]Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland, [7]Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich, [8]RWTH Uniklinik Aachen, Aachen, Deutschland, [9]Ev. Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg, Deutschland, [10]Epilepsiezentrum Kleinwachau, Radeberg, Deutschland, [11]Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, [12]Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland, [13]Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, [14]Klinik Hietzing und Karl Landsteiner Institut, Wien, Österreich, [15]Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, [16]Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz, [17]Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork, Deutschland, [18]Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Bei pharmakoresistenter Epilepsie bieten die verschiedenen chirurgischen Therapieoptionen eine hohe Chance auf Anfallsfreiheit. Dennoch wird nur ein Bruchteil der infrage kommenden Personen zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik eingewiesen, und dies in der Regel mit mehrjähriger Latenz. Frühere Arbeiten legen nahe, dass das prächirurgische Fallspektrum im Zeitverlauf komplexer wird, mit geringeren Anteilen an Hippokampussklerosen und höheren Anteilen MRT-negativer Fälle. Dies wurde bisher hauptsächlich unizentrisch und retrospektiv untersucht. Auch zu prä- und postoperativen neuropsychologischen Leistungsprofilen sowie zum Stellenwert der verschiedenen diagnostischen Modalitäten für die prächirurgische Entscheidungsfindung liegen aus dem deutschsprachigen Raum keine multizentrischen, prospektiven Daten vor.

Ziele: Eine prospektive Registerstudie soll die Versorgungsrealität der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie in Deutschland, Österreich und der Schweiz umfassend evaluieren. Übergeordnetes Ziel ist, dass die prächirurgische Epilepsiediagnostik im deutschsprachigen Raum künftig frühzeitiger und evidenzbasierter stattfindet.

Fragestellung: Derzeitiges prächirurgisches Fallspektrum, zeitliche Latenz zwischen Diagnosestellung und prächirurgischer Diagnostik, Erwartungen und Bewertungen der Patient:innen, neuropsychologische Leistungsprofile und der Stellenwert der einzelnen diagnostischen Modalitäten für Fokuslokalisation und Prognoseabschätzung sollen systematisch evaluiert werden.

Methoden: Das multizentrische, prospektive „Register zur Prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie" (EpiC-Register) ist ein Projekt des Netzwerks „Multizentrische Studien in der Epileptologie" (MuSE). In den teilnehmenden Epilepsiezentren werden über mindestens 2 Jahre konsekutiv alle Personen jeden Alters zur Teilnahme eingeladen, die sich einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik oder Epilepsiechirurgie unterziehen. Daten werden anhand der Krankenakte und durch elektronische Fragebögen erhoben und pseudonymisiert in einer REDCap-Datenbank erfasst. Das Register ist in drei Module zu Anamnese, Neuropsychologie sowie Methodik und Entscheidungsfindung gegliedert. Die Studie wurde prospektiv im Deutschen Register Klinischer Studien erfasst (DRKS00035230).

Ergebnisse: Nach zweijähriger Vorbereitungsphase startete die Rekrutierung am 02.01.2026. Bis zum 31.03.2026 wurden 126 Teilnehmende aus 14 Zentren eingeschlossen. Hingegen konnten 42 Personen wegen Sprachbarrieren nicht wirksam aufgeklärt werden; weitere 22 lehnten die Teilnahme ab. Die Rekrutierungsquote lag demnach bei 67%. Von den Teilnehmenden waren je 63 (50%) weiblich bzw. männlich, 48 Teilnehmende (38%) waren minderjährig. Das Alter reichte von 0 bis 73 Jahren (Median 24 Jahre) und die bisherige Dauer der Epilepsie von 0 bis 58 Jahren (Median 10 Jahre). Die

häufigsten MR-bildgebenden Entitäten waren Hippokampussklerosen und Tumoren mit je 11% sowie fokale kortikale Dysplasien mit 9%. Allerdings hatten 30% einen MRT-Normalbefund und weitere 11% lediglich nicht-epilepsiespezifische Hirnläsionen. Pro Monat werden 40-50 weitere Personen eingeschlossen werden. Auf dem DGN-Kongress im November 2026 sollen das Studienprotokoll und die bis dahin rekrutierte Registerkohorte vorgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die Etablierung eines multizentrischen, prospektiven Registers zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie im deutschsprachigen Raum ist machbar. Im Vergleich zu unizentrischen Daten der 1990er- bis frühen 2010er-Jahre (Cloppenborg et al., JNNP 2016) vergehen aktuell im Median 10 statt 15 Jahre, bevor eine Person mit Epilepsie zur prächirurgischen Diagnostik aufgenommen wird. Während früher ein Drittel der prächirurgisch Untersuchten eine Hippokampussklerose aufwies und nur ca. 10% eine unauffällige MRT-Bildgebung, erscheint dieses Verhältnis inzwischen umgekehrt. Kommende Registerdaten werden zeigen, ob dies einen vermehrten Bedarf an Zusatzdiagnostik wie intrakraniellen EEG-Ableitungen bedeutet. Zudem werden neuropsychologische Profile, OP-Konzepte, Raten an Anfallsfreiheit sowie Erwartungen und rückblickende Bewertungen der Patient:innen bzw. Eltern evaluiert werden. Künftig soll das Register die Beforschung noch vieler weiterer Fragestellungen ermöglichen.

DGN-WP-472

Form- und Volumenasymmetrie als komplementäre Imaging-Marker bei Rasmussen-Enzephalitis

Tien Dat Vu[1,2], Jana Oswald-Hennemann[1,2], Thomas Cloppenborg[3], Friedrich Wörmann[3,4], Johannes Reiter[5], Justus Bisten[1,2,6], Alexandra Klotz[7], Alexander Radbruch[1,8,9], Christian G. Bien[3], Rainer Surges[2], Theodor Rüber[1,2,8,9], Tobias Bauer[1,2,8]

[1]Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [2]Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [3]Klinik für Epileptologie, Krankenhaus Mara, Epilepsie-Zentrum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland, [4]Gesellschaft für Epilepsieforschung, Bielefeld, Deutschland, [5]Klinik für Neuroimmunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [6]Institut für Informatik, Universität Bonn, Bonn, Deutschland, [7]Klinik für Neuropädiatrie und sozialpädiatrisches Zentrum, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [8]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland, [9]Zentrum für Medizinische Datennutzbarkeit und Translation, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Die Rasmussen-Enzephalitis (RE) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die durch unilaterale kortikale Entzündung, fortschreitende unilaterale Hirnatrophie, fokale Epilepsie und neurologische Defizite gekennzeichnet ist. Die MRT-basierte Quantifizierung der Volumenasymmetrie als „Hemispheric Ratio" ist ein etablierter Marker für Diagnose und Verlaufskontrolle.[1]

Aus geometrischer Sicht kann sich jedoch unabhängig vom Volumen einer Hirnstruktur auch deren Form ändern, was sich als Formasymmetrie ebenfalls mittels MRT-basierten Modellen quantifizieren lässt.[2]

Ziele: Basierend auf strukturellen MRT-Daten soll die Volumen- und Formasymmetrie kortikaler und subkortikaler Hirnstrukturen bei RE zu zwei Zeitpunkten quantifiziert werden.

Fragestellung: Ergänzen formbasierte Marker die etablierten volumenbasierten Marker oder sind sie redundant? Welche Marker sind am stärksten verändert?

Methoden: Es wurden 94 Personen mit RE an zwei Epilepsiezentren eingeschlossen (Tabelle 1). Es wurden jeweils der früheste und der späteste verfügbare isotrope T1-gewichteten MRT-Scan (Voxelvolumen £1mm^3) eingeschlossen. Zudem wurden MRT-Scans gesunder Kontrollpersonen aus einer Forschungsdatenbank der Universität Bonn eingeschlossen.

Die Segmentierung der Hirnstrukturen und Rekonstruktion kortikaler und subkortikaler Oberflächen erfolgte mit FreeSurfer (v6.0). Mittels der BrainPrint-Toolbox (https://github.com/Deep-MI/BrainPrint) wurde für 13 Strukturen jeder Hemisphäre das Volumen extrahiert und ein spektraler Formdeskriptor berechnet. Die Volumenasymmetrie wurde als |(L-R)/

(L+R)| definiert, die Formasymmetrie als euklidischer Abstand der Eigenwertvektoren des spektralen Formdeskriptors beider Hemisphären. Form- und Volumenasymmetrie aller Strukturen wurden für beide Zeitpunkte relativ zur Kontrollkohorte *z*-transformiert. Unterschiede zwischen RE und Kontrollen wurden mittels linearer Regression und Alter als unabhängiger Variable statistisch ausgewertet. Unterschiede zwischen Form- und Volumenasymmetrie wurden innerhalb der RE-Kohorte mittels gepaarten t-Tests ausgewertet. Die statistische Signifikanz wurde mittels FDR-korrigierter p-Werte ($p<0,05$) ermittelt.

Ergebnisse: Menschen mit RE zeigten im Vergleich zu Kontrollen signifikant höhere Asymmetrie der kortikalen bzw. Marklager-Oberfläche, Hippocampus und den Seitenventrikeln (Form und Volumen, beide Zeitpunkte), Putamen und Amygdala (Form und Volumen im ersten Scan, nur Volumen im letzten Scan), ventralem Diencephalon (nur Form im ersten Scan, Form und Volumen im letzten Scan) und Kleinhirnrinde (nur Form im letzten Scan).

Im direkten Vergleich war die Formasymmetrie signifikant höher als die Volumenasymmetrie im Großhirn-Marklager (beide Zeitpunkten) und im Kleinhirn-Marklager (nur letzter Scan). Der Hippocampus und die Seitenventrikel zeigen signifikant höhere Volumen- als Formasymmetrie im letzten Scan (Abb. 1 und 2).

	Anzahl	**Medianalter (Spannweite) [Jahre]**	**Erster MRT-Scan: Mittelwert ± Standardabweichung [Monate]**	**Letzter MRT-Scan: Mittelwert ± Standardabweichung [Monate]**
Patienten (Bonn)	50	16 (2–61)	50,74 ± 74,11	109,98 ± 103,11
Patienten (Bethel)	50	11 (3–55)		
Kontrollen	282	28 (1–74)		

Tabelle 1. Übersicht über Studienkohorte.

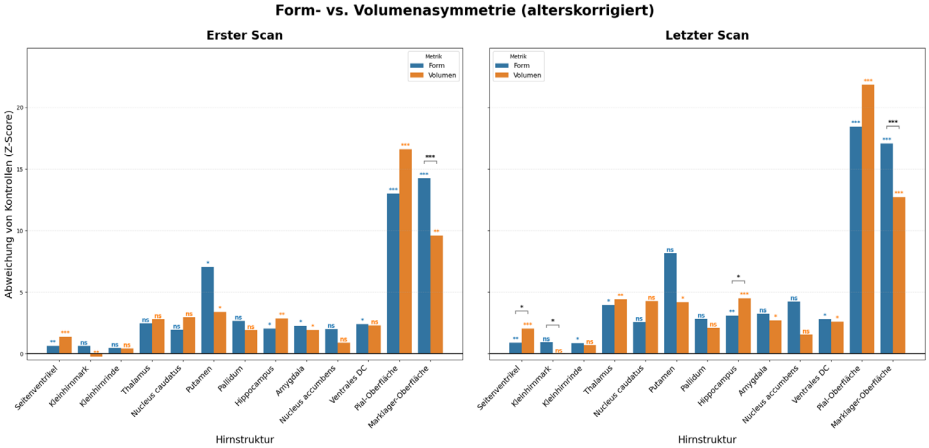


*Abbildung 1. Gruppenvergleich für die beiden Asymmetrie-Metriken gegenüber Kontrollen. *p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001, ns: nicht signifikant. Ventrales DC: ventrales Diencephalon.*

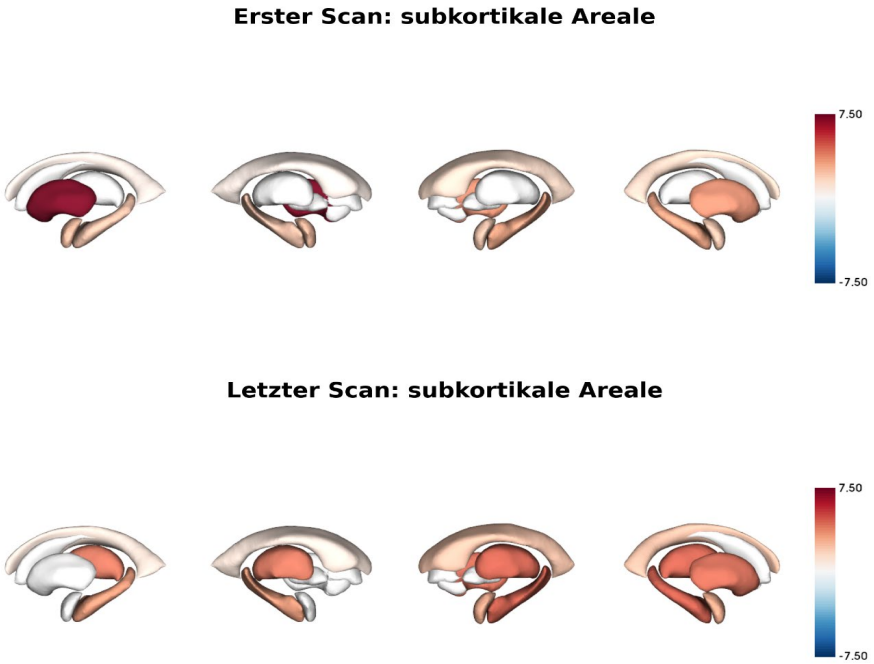


Abbildung 2. 3D-Visualisierung der signifikanten Asymmetrieunterschiede der subkortikalen Areale. Linke Hälfte: Formasymmetrie, rechte Hälfte: Volumenasymmetrie. Skala: Z-Scores.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen Potenzial, Form- und Volumenasymmetrie-Marker für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der RE zu kombinieren, die Marklager-Oberfläche erscheint als vielversprechendster Formmarker. In zukünftigen Studien soll die zeitliche Abfolge von Biomarker-Änderungen bei RE untersucht werden, um die frühsten und sensitivsten diagnostischen Marker zu identifizieren.

Referenzen:

1. Bien CG et al. *Brain*. 2005;128(3):454-471.
2. Wachinger C et al. *Neuroimage*. 2015;109:232-248.

DGN-WP-473

Zusätzlicher Nutzen des quantitativen Suszeptibilitätsmappings für die volumetrische Abgrenzung von FCD-verdächtigen Läsionen in der 7T-MRT

Olga Kukhlenko[1], Muhammad Tahir Qureshi[1], Semih Sik[1], Bohdan Melekh[1], Friedhelm C. Schmitt[1], Oliver Speck[1], Hendrik Mattern[1], Stefanie Schreiber[1]

[1]Otto von Guericke Universität Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die vollständige Resektion der Läsion bei fokaler kortikaler Dysplasie (FCD) ist ein entscheidender Faktor für eine günstige postoperative Anfallskontrolle. Daher sind die Optimierung der nichtinvasiven MRT-basierten Detektion von FCD, die präzise Abgrenzung der Läsionsgrenzen sowie die Schätzung des Läsionsvolumens für die prächirurgische Beurteilung und Planung von zentraler Bedeutung. Histopathologisch sind FCDs durch dysmorphe Zelltypen, eine gestörte kortikale Lamination und Veränderungen der Myelinisierung gekennzeichnet, die häufig gemeinsam mit Eisen und in einigen Fällen auch mit Verkalkungen auftreten. Das quantitative Suszeptibilitätsmapping (QSM) ist eine neuartige MRT-Technik, die die magnetische Suszeptibilität des Gewebes (χ) misst und dadurch Rückschlüsse auf die mineralische Zusammensetzung ermöglicht.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, den zusätzlichen Nutzen der durch QSM bereitgestellten Informationen für FCD-suspekten Läsionen im Vergleich zu Standardmethoden bzw. T1-gewichteter Sequenzen bei der Abschätzung des wahrscheinlichen Läsionsvolumens zu evaluieren.

Methoden: In die Studie wurden acht Patienten mit fokaler Epilepsie und einer radiologisch suspekten FCD-Läsion eingeschlossen. Die Läsionsabgrenzung und Volumetrie wurden anhand T1-gewichteter Sequenzen in 3T- und 7T-basierten MRT-Messungen (jeweils T1-inv1 als erster Teil der MP2RAGE-Sequenz sowie MP2RAGE-uni-Bilder) durchgeführt. Die QSM-Karten wurden aus 7T-T2*-gewichteten Magnituden- und Phasendaten unter Verwendung etablierter Verarbeitungsschritte rekonstruiert (Acosta-Cabronero J et al., NeuroImage 2018;183: 7–24). Für die visuelle Analyse der Läsionsgrenzen wurde T1-inv1-Bild verwendet, da dieser Kontrast die beste visuelle Erkennbarkeit fokaler kortikaler Dysplasie Läsionen bot. Alle Läsionsgrenzen wurden zudem manuell in T1-inv1-, MP2RAGE-uni-Bildern und 7T-QSM-Masken mit ITK-SNAP segmentiert. Die resultierenden Läsionsvolumina wurden zwischen den Modalitäten verglichen. Für die manuelle Läsionsabgrenzung und die daraus folgende Bestimmung des FCD-Volumens wurden zwei parallele Auswertungen durch zwei unabhängige Untersucher durchgeführt; zudem wurde auf Grundlage ihrer Bewertungen ein Interrater-Reliabilitätskoeffizient (IRC) für die Läsionsvolumetrie berechnet.

Ergebnisse: Die Untersuchung eines Patienten wurde aufgrund von Bewegungsartefakten nicht in die quantitative Auswertung einbezogen; somit wurden FCD-verdächtige Läsionen von sieben Patienten bewertet. MP2RAGE-uni ergab an beiden Feldstärken konsistent größere Läsionsvolumina als T1-inv1 (3T: im Mittel +0,21 cm^3; 7T: im Mittel +0,27 cm^3; gepaarter Wilcoxon-Test p = 0,01 für beide; n = 7). Der kombinierte Ansatz aus QSM + T1-inv1 basiert auf 7T Messungen lieferte im Vergleich zu 7T-T1-inv1 eine weitere Erhöhung des geschätzten Läsionsvolumens (im Mittel +0,56 cm^3; p = 0,01; n = 7). Zwischen den mit 7T- und 3T-T1-inv1 bestimmten Volumina zeigte sich keinen relevanten Unterschied (im Mittel +0,10 cm^3; p = 0,22; n = 7). Der IRC für die auf MP2RAGE-uni basierende Volumetrie betrug 0,83, für die auf QSM + T1-inv1 basierende Läsionsvolumetrie 0,79.

Schlussfolgerungen: Die Kombination aus QSM + T1-inv1 Daten in 7T-Messungen sowie MP2RAGE-uni lieferten größeren Volumina der FCD-verdächtigen Läsionen im Vergleich zu Segmentierungen, die ausschließlich auf T1-inv1 basierten Sequenzen berechnet wurden. Diese Befunde weisen darauf hin, dass die Integration multimodaler MRT-Visualisierung in Ultrahochfeld-MRT verbessert volumetrische Abgrenzung von FCD-verdächtiger Läsionen.

DGN-WP-504

Neural Substrate Reduction Drives Connectome Idiosyncrasy: Insights from Hemispherotomy

Jorge Alejandro Valdez Soto[1], Valeri Borger[1], Hartmut Vatter[1], Markus Gabriel[2], Alexander Radbruch[1], Rainer Surges[1], Theodor Rüber[1], Tobias Bauer[1]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [2]Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Background: Hemispherotomy, i.e. the surgical disconnection of one cerebral hemisphere, represents an extreme model of neural substrate reduction and offers a unique opportunity to study how the brain reorganizes under severe structural constraints. Previous work has shown that canonical resting-state networks can remain preserved even in individuals functioning with a single hemisphere. However, it remains unclear how such massive substrate reduction affects the individuality and identifiability of functional brain connectivity patterns.

Objectives: The aim of this study was to investigate whether hemispherotomy alters functional connectome fingerprinting and increases connectome idiosyncrasy in comparison with healthy controls.

Question: Does neural substrate reduction following hemispherotomy lead to more identifiable and more idiosyncratic functional connectomes?

Methods: We analyzed resting-state fMRI data acquired at 3T from 26 hemispherotomy patients and 24 healthy controls. Data were preprocessed using fMRIPrep and parcellated with the Schaefer atlas adapted to lesion masks. To enhance individual signal features, principal component analysis was used to reconstruct functional connectomes. Connectome fingerprinting was quantified using three identifiability metrics: within-subject stability across split-half time series (Iself), similarity to other participants (Iothers), and differential identifiability (Idiff). In addition, edgewise idiosyncrasy was assessed using intraclass correlation coefficients, with highly unique edges defined as ICC > 0.9

Results: Within-subject stability (Iself) did not differ significantly between groups. In contrast, similarity to others (Iothers) was significantly lower in hemispherotomy patients than in controls in both hemisphere conditions (left hemisphere: $t = -4.38$; right hemisphere: $t = -9.85$; $pFDR < 0.001$).

Accordingly, differential identifiability (Idiff) was significantly higher in patients (left hemisphere: $t = 3.16$, $pFDR = 0.005$; right hemisphere: $t = 7.73$, $pFDR < 0.001$). Patients also showed a significantly higher proportion of highly unique edges in the right hemisphere compared with controls (49.2% vs. 36.7%; $p < 0.001$). These unique connections were predominantly located within lower-order systems, especially somatomotor and visual networks.

Conclusions: Hemispherotomy patients exhibit functional connectomes that are more identifiable and more idiosyncratic than those of healthy controls, despite preserved within-subject stability. These findings suggest that neural substrate reduction constrains the remaining hemisphere into a more individualized and potentially more rigid functional organization, possibly to preserve essential primary functions.

Functional uniqueness therefore does not require a complete anatomical substrate; instead, substrate reduction may intensify connectome individuality. Understanding how stable this reorganization remains over time will be important for clarifying mechanisms of large-scale functional compensation after major brain surgery.

DGN-WP-516

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Zeit bis zur Epilepsiechirurgie: eine retrospektive Registeranalyse

Paula Albert i Gracenea [1], Nicholas Fearns[1], Anne Nack[1], Nedda Hansel[2], Elisabeth Wlasich[2], Christian Vollmar[1], Jan Rémi[1], Michael Lauseker[3], Elisabeth Kaufmann[1], Eebb Consortium[4]

[1]Epilepsiezentrum München, Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München, Deutschland, [2]Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München, Deutschland, [3]Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE); LMU München, München, Deutschland, [4]EEBB Consortium, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Die Epilepsiechirurgie ist eine wirksame Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie. Frühere Studien deuten darauf hin, dass Frauen in chirurgischen Kohorten unterrepräsentiert sind und möglicherweise verzögert operiert werden. Das Ausmaß geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Zeit bis zur Epilepsiechirurgie ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Ziele: Evaluation geschlechtsspezifischer Unterschiede bzgl. der Latenz vom Erkrankungsbeginn bis zur resektiven Epilepsiechirurgie, Verteilung der Epilepsietypen und Ätiologien.

Fragestellung:

1. Bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgung mittels Epilepsiechirurgie?
2. Lassen sich zwischen Männern und Frauen Unterschiede in krankheitsbezogenen Parametern wie Fokuslokalisation und Ätiologie identifizieren?

Methoden: Es erfolgte eine Sekundäranalyse eines retrospektiven multizentrischen Registerdatensatzes mit 7.511 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zwischen 2000 und 2012 resektiv epilepsiechirurgisch behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die Zeit vom Erkrankungsbeginn bis zur Operation. Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Zeit bis zur Operation wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modellen (unter Berücksichtigung der doppelten Trunkierung) untersucht, adjustiert für Erkrankungsalter, Lokalisation der epileptogenen Zone, Lateralisierung und Ätiologie. Sekundär wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung von Epilepsiesyndromen und Ätiologien analysiert.

Ergebnisse: Im analysierten Zeitraum wurden weniger Frauen epilepsiechirurgisch behandelt bzw. im Register erfasst (43,8 % vs. 56,2%). Im adjustierten Cox-Modell war weibliches Geschlecht mit einer längeren Zeit bis zur Operation assoziiert (HR 0,91; 95 %-KI 0,90–0,92). Dies entspricht einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen epilepsiechirurgischen Behandlung im Vergleich zu Männern. Der Unterschied war insbesondere bei extratemporalen und multilobären Epilepsien ausgeprägt; hier lag die Operationswahrscheinlichkeit im Zeitverlauf bei Frauen um 22–28 % niedriger. Bei Temporallappenepilepsien zeigte sich dagegen kein signifikanter Geschlechtsunterschied. Darüber hinaus unterschieden sich die zugrunde liegenden Ätiologien zwischen den Geschlechtern: Frauen wiesen häufiger gliale Narben und entzündliche Läsionen auf, Männer häufiger kortikale Malformationen und Tumoren.

Schlussfolgerungen: Es bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kohorte epilepsiechirurgisch behandelter Patienten. So zeigten Frauen mit pharmakoresistenter Epilepsie im Vergleich zu Männern eine längere Zeit bis zur resektiven Epilepsiechirurgie. Die Ursachen dieser Unterschiede sind unklar und wahrscheinlich multifaktoriell. Neben Unterschieden in der Verteilung von Ätiologien und Syndromen könnten sowohl krankheitsbezogene Faktoren als auch Unterschiede im Therapiemanagement und soziodemographische Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Prospektive Studien sind erforderlich, um Determinanten geschlechtsspezifischer Unterschiede im zeitlichen Verlauf bis zur epilepsiechirurgischen Behandlung systematisch zu untersuchen.

DGN-WP-519

A Disappearing Disease? Epidemiologische Trends der Hippokampussklerose in einer multizentrischen Kohorte

Nicholas Fearns[1], Paula Albert I Gracenea[1], Selina Trapp[1], Kai Michael Schubert[2], Luisa Delazer[3], Jan Rémi[1], Christian Vollmar[1], Josemir Sander[4], Ingmar Blümcke[5], Matthias Koepp[4], Christoph Helmstädter[6], Elisabeth Kaufmann[1], Eebb Consortium[7]

[1]LMU Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [2]Universitätsspital Zürich, Neurologie, Zürich, Schweiz, [3]Medical University of Innsbruck, Neurology, Innsbruck, Austria, [4]UCL Queen Square Institute of Neurology, Department of Epilepsy, London, United Kingdom, [5]Universitätsklinikum Erlangen, Neuropathologie, Erlangen, Deutschland, [6]University Hospital Bonn, Department of Epileptology, Bonn, Germany, [7]EEBB Consortium, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Die Hippokampussklerose (HS) gilt als klassische strukturelle Grundlage der mesialen Temporallappenepilepsie und war historisch die häufigste histopathologische Diagnose bei epilepsiechirurgischen Eingriffen. Single-Center-Studien deuten auf einen Rückgang der HS sowie Veränderungen des klinischen Phänotyps hin, jedoch fehlen groß angelegte multizentrische Analysen mit histopathologischer Validierung.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, zeitliche Trends in Häufigkeit und klinischem Profil der HS in einer großen europäischen multizentrischen Kohorte zu untersuchen.

Fragestellung: Wir prüften die Hypothesen, dass:

1. Der Anteil der HS unter epilepsiechirurgischen Resektaten im Zeitverlauf abnimmt und;
2. Sich das Alter bei Epilepsiebeginn bei Patientinnen und Patienten mit HS erhöht, insbesondere im Sinne eines geburtskohortenabhängigen Effekts.

Methoden: Wir führten eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie auf Basis der European Epilepsy Brain Bank (EEBB) durch. Eingeschlossen wurden 9147 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2000 und 2012 an 36 europäischen Epilepsiezentren operiert wurden. Die HS wurde histopathologisch gemäß ILAE-Klassifikation definiert. Primäre Analysen umfassten zeitliche Trends im Anteil der HS unter allen Resektaten sowie Veränderungen des Alters bei Epilepsiebeginn. Um Selektions- und Überweisungsbias zu adressieren, erfolgten Analysen sowohl nach Operationsjahr als auch nach Jahr des Epilepsiebeginns.

Ergebnisse: HS wurde in 3260 von 9147 Fällen (35,6 %) diagnostiziert. Der Anteil der HS an allen chirurgischen Resektaten nahm signifikant von 42,2 % im Jahr 2000 auf 25,2 % im Jahr 2012 ab (–1,57 Prozentpunkte/Jahr; $p<0{,}001$). Diese Abnahme resultierte aus einer moderaten Reduktion der absoluten HS-Fallzahlen bei gleichzeitig deutlichem Anstieg nicht-HS-assoziierter Eingriffe.

Nach Epilepsiebeginn analysiert zeigte sich ein noch ausgeprägterer Trend: Der Anteil der HS sank von etwa 47 % bei Beginn in den 1960er–1970er Jahren auf 14,5 % für Beginn 1995–2012 und auf unter 10 % in den jüngsten Kohorten. Parallel dazu stieg das Alter bei Epilepsiebeginn bei HS signifikant an. Nach Operationsjahr erhöhte sich das mittlere Erkrankungsalter von 15,6 auf 18,2 Jahre ($p<0{,}001$), während sich bei nicht-HS-Patienten ein gegenteiliger Trend zeigte. Noch ausgeprägter war dieser Effekt nach Jahr des Epilepsiebeginns: das mittlere Erkrankungsalter bei HS stieg von 12,5 Jahren (1960–1979) auf 21,7 Jahre (1995–2009; $p<10^{-18}$) an.

Schlussfolgerungen: Diese große multizentrische Analyse zeigt einen deutlichen Rückgang der Hippokampussklerose sowie eine Verschiebung zu späterem Epilepsiebeginn über mehrere Jahrzehnte hinweg. Die Befunde legen nahe, dass die klassische HS-assoziierte Temporallappenepilepsie zunehmend seltener wird und sich ihr klinisches Profil verändert. Mögliche Erklärungen dafür sind eine verbesserte Behandlung prolongierter Fieberkrämpfe und anderer akuter neurologischer Erkrankungen, wie viraler Enzephalitiden, sowie bessere Diagnose und Therapie von Autoimmunenzephalitiden.

DGN-WP-525

Assoziation zwischen retinalem neuroaxonalen Verlust und klinisch-funktionellen Parametern bei Erwachsenen mit Epilepsie

Verena Pukrop[1], Cauchy Pradhan[1], Sinje Vagedes[1], Alina Vollmar[1], Lea Hillenbrand[1], Sarah Tavs[1], Franziska Nisi[1], Isabel Kirsch[1], Livia Stauner[1], Luisa Delazer[1], Elisabeth Wlasich[1], Jan Rémi[2], Joachim Havla[2], Elisabeth Kaufmann[2]
[1]Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland, [2]LMU Klinikum Großhadern, München, Deutschland

Hintergrund: Patienten mit Epilepsie entwickeln im Krankheitsverlauf eine cerebrale Atrophie, welche sich auch retinal reflektiert. So findet sich bei Epilepsie ein signifikanter retinaler neuroaxonaler Verlust, sowohl peripapillär als auch makulär. Unklar ist bislang, ob die strukturellen retinalen Veränderungen auch als Marker für die individuelle funktionelle Leistungseinschränkung zu werten sind.
Ziel: Evaluation der Wertigkeit der retinalen neuroaxonalen Veränderung als Indikator für das individuelle funktionelle Leistungsniveau.
Fragestellung: Besteht im Kontext der Epilepsieerkrankung eine Assoziation zwischen Messparametern der inneren Retina und (1) occipitaler alpha Power im EEG und/oder (2) neurokognitiven Leistungsdomänen?
Methoden: Im Rahmen einer unizentrischen, prospektiven Kohortenstudie erhielten Erwachsene (Alter 18-60 Jahre) mit einer diagnostizierten Epilepsieerkrankung eine Untersuchung mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) am LMU Klinikum München. Ausgeschlossen wurden Patienten mit retinalen Pathologien entsprechend der OSCAR-IB Kriterien, neurologischen Komorbiditäten (ausgenommen Migräne) und epileptischen Anfällen oder medikamentösen Veränderungen innerhalb der letzten zwei Wochen.
Für die Analyse wurden diejenigen Probanden identifiziert, die in einem Zeitraum von maximal 6 Monaten vor bzw. nach durchgeführter OCT-Messung eine neuropsychologische Testung (NPU) und/oder eine Langzeit-EEG-Untersuchung im EEG-Video-Monitoring durchlaufen hatten. Für die EEG-Analyse wurde eine möglichst artefaktfreie Epoche von 1h Dauer ausgewählt, in Matlab vorprozessiert, artefaktbereinigt und ein Notch- und Bandpassfilter (0,5-30Hz) angewendet.
Das EEG wurde in 5 min-Epochen segmentiert, welche einzeln analysiert wurden. Die spektrale Leistungsdichte (PSD) wurde unter Verwendung der Welch-Methode mit 4-Sekunden-Hamming-Fenstern geschätzt und für das occipitale Alpha (8-13 Hz) berechnet. Es wurden sowohl die absolute als auch die normalisierte Bandleistung (relativ zum gesamten 0,5-30-Hz-Bereich) berechnet. Die endgültigen spektralen Merkmale wurden durch Bildung des Medians über die Segmente ermittelt, um robuste Schätzungen für die statistische Analyse zu erhalten.
Im multivariaten linearen Regressionsmodell wurden all diejenigen klinischen und demographischen Parameter als Covariablen beachtet, die in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit der zu betrachtenden Zielvariablen aufwiesen (NPU: BDI-II, Bildungsjahre, DDD: Defined Daily Drug Dose; EEG: Alter, Erkrankungsdauer, DDD). Ein p-Wert von <0.05 wurde als signifikant gewertet.
Ergebnisse: Die Studienkohorte umfasste 41 Patient:innen mit OCT und NPU (Alter: 33,0+10,2 Jahre; m:w = 21:20; Erkrankungsdauer: 16,9±14,3 Jahre) bzw. 78 Patient:innen mit OCT und EEG (Alter: 31,5±9,7 Jahre; m:w = 41:37; Erkrankungsdauer: 14,2±11,3 Jahre;). Ein retinaler neuroaxonaler Verlust im Bereich der Papille (G-pRNFL) und der Makula (TMV, mRNFL, GCIP) zeigte sich signifikant assoziiert mit dem semantischen Wortgedächtnis (jeweils $p<0,02$). Keine Assoziation bestand zwischen Messwerten der inneren Retina und der Leistung im TAP Go/No-Go Test. Die occipitale alpha Power zeigte sich negativ assoziiert mit der G-pRNFL ($p<0,043$), sowie TMV (0,048), und GCIP ($p=0,003$).
Schlussfolgerungen: Die strukturellen retinalen Veränderungen gehen mit funktionellen Veränderungen, d.h. Verschlechterung in kognitiven Teildomänen und Abnahme der occipitalen alpha Power einher. Dabei scheinen die papilläre und makuläre RNFL sensitive Indikatoren für das individuelle funktionelle Leistungsniveau zu sein.

DGN-WP-539

Aura-Recall bei fokalen Epilepsien: Prävalenz, klinische Charakteristika und Einflussfaktoren

Anne Nack[1], Nedda Hansel[1], Paula Albert I Gracenea[1], Nicholas Fearns[1], Jan Rémi[1], Elisabeth Kaufmann[1]
[1]*Epilepsiezentrum München, Neurologische Klinik und Poliklinik LMU München, München, Deutschland*

Hintergrund: Auren sind häufige initiale subjektive Manifestationen epileptischer Anfälle und liefern wichtige Hinweise zur Anfallslokalisation. Ihre retrospektive Erfassung ist jedoch potenziell fehleranfällig, insbesondere bei postiktaler Amnesie.
Ziele: Untersuchung der Prävalenz von Auren bei fokalen und multifokalen Epilepsien sowie Identifikation klinischer Faktoren, die mit einem eingeschränkten Aura-Recall assoziiert sind.
Fragestellung:
1. Wie häufig treten Auren bei Patient:innen mit fokalen Epilepsien auf?
2. Welche klinischen Charakteristika zeigen Patient:innen mit eingeschränktem Aura-Recall?
3. Lassen sich Prädiktoren für einen eingeschränkten Aura-Recall identifizieren?
Methoden: Retrospektive Analyse einer unizentrischen Kohorte erwachsener Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler und multifokaler Epilepsie (n=663). Auren wurden basierend auf der Anamnese, sowie der EEG-Video-Aufzeichnung der prächirurgischen Diagnostik im Epilepsie-Monitoring (EMU) erfasst. Ein eingeschränkter Aura-Recall wurde definiert als das Auftreten einer Aura im EMU ohne vorherige anamnestische Angabe. Es erfolgten uni- und multivariable logistische Regressionsanalysen zur Identifikation assoziierter Faktoren.
Ergebnisse: Insgesamt berichteten 78.1% der Patient:innen (n=517) von Auren (Anamnese: 68.9%, EMU 56%, ausschließlich EMU 6.9%). Die höchste Prävalenz zeigte sich bei okzipitalen (100%), gefolgt von parietalen (87%), temporalen (81%) und multifokalen Epilepsien (76%). Frauen berichteten häufiger Auren als Männer (83,6% vs. 72.6%, p<0,001). Bei den 46 Patienten, die ausschließlich im EMU das Vorhandensein einer Aura angaben, ist von einem eingeschränkten Aura-Recall auszugehen. Diese Patient:innen zeigten überwiegend temporale (37%) oder multifokale Epilepsien (39,1%), ein geringerer Anteil hatte eine FLE (23,9%). Insgesamt wurden bei diesen 46 Patient:innen 191 Auren analysiert. Etwa die Hälfte der Patient:innen (n=20; 43,5%) zeigte isolierte Auren im EMU, entsprechend 88 Auren (46,1%).
Bei den übrigen Patient:innen (n=21; 45,7%) gingen die Auren in fokale Anfälle mit beeinträchtigtem Bewusstsein über, überwiegend mit motorischem Beginn. Dabei dominierten komplex-motorische Phänomene (automotorisch n=15, komplex-motorisch n=8), seltener traten elementare motorische Manifestationen auf (fokal tonisch/klonisch n=6, fokal zu bilateral tonisch-klonisch n=7).
In univariablen Analysen zeigten weder Geschlecht noch Epilepsietyp oder Hemisphäre signifikante Zusammenhänge mit einem eingeschränktem Aura-Recall. Ein bilateraler Anfallsursprung zeigte tendenziell eine erhöhte Odds (OR 2,07 p=0,054), jedoch auch hier ohne Signifikanz. Auch in der multivariablen Analyse konnten keine unabhängigen Prädiktoren identifiziert werden.
Schlussfolgerungen: Auren sind bei der Mehrzahl der Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler und multifokaler Epilepsie nachweisbar und können bei der weiteren diagnostischen Einordnung (multi)fokaler Epilepsien hilfreich sein. Ein eingeschränkter Aura-Recall ist selten und lässt sich nicht durch etablierte klinische Parameter vorhersagen. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass das Fehlen anamnestisch berichteter Auren nicht mit deren tatsächlicher Abwesenheit gleichgesetzt werden darf.

DGN-WP-540

Feldstärkenübergreifender (0,064 - 7 T), multimodaler MRT-Referenzdatensatz von Personen mit fokaler Epilepsie und Kontrollproband:innen

Tobias Bauer[1,2,3], Simon Bouschery[1,3], Tamara Mauel[1,3], Nina Rebecca Held[1,3], Annalena Lange[1,3,4], Justus Bisten[1,3,4], Theda von der Recke[1,3], Simon Olbrich[1,3], Hendrik Wolff-Görlitz[1,3], Amelie Böcker[5], Philipp Vollmuth[1], Hemmen Sabir[2,6], Tony Stöcker[2], Alexander Radbruch[1,2,5], Rainer Surges[3], Theodor Rüber[1,2,3,5]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und Kinderneuroradiologie, Bonn, Deutschland, [2]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland, [4]Universität Bonn, Institut für Informatik, Bonn, Deutschland, [5]Universität Bonn, Zentrum für Medizinische Datennutzbarkeit und Translation, Bonn, Deutschland, [6]Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Bonn, Deutschland

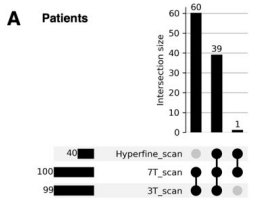
Hintergrund: Je nach Feldstärke bietet die MRT entlang des Spektrums von Ultra-Niedrigfeld (0,064 T) bis Ultra-Hochfeld (7 T) jeweils spezifische Vorteile. Die Ultra-Niedrigfeld-MRT ist kosteneffizient und aufgrund der mobilen Gerätebauweise einfach zu implementieren, während die Ultra-Hochfeld-MRT durch das höheres Signal-Rausch-Verhältnis einen besseren Kontrast oder eine höhere Auflösung ermöglicht. Ein öffentlich zugänglicher, feldstärkenübergreifender Referenzdatensatz ist für die Entwicklung und Validierung zahlreicher computergestützter Anwendungen von großer Bedeutung. Dazu zählt beispielsweise die Entwicklung von Super-Resolution-Methoden zur nachträglichen Verbesserung der Bildqualität von Ultra-Niedrigfeld-MRT. Darüber hinaus sind solche Datensätze essenziell, um Modelle der künstlichen Intelligenz, etwa zur Erkennung epileptogener Läsionen, so zu trainieren, dass sie über unterschiedliche Bildqualitäten hinweg zuverlässig generalisieren.

Ziele: Veröffentlichung eines feldstärkenübergreifenden MRT-Referenzdatensatz von Personen mit fokaler Epilepsie und Kontrollprobanden.

Methoden: In unserer Klinik wurden im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik bei Personen mit fokaler Epilepsie wissenschaftliche MRT-Untersuchungen bei 0,064 T (Hyperfine Swoop), 3 T (Siemens Magnetom TrioTim) und 7 T (Siemens Magnetom 7Tplus) zusätzlich zu klinischen Untersuchungen bei 3 T (Philips Achieva/Ingenia) durchgeführt. Weiterhin wurden gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Sofern MRT-Untersuchungen bei mindestens zwei verschiedenen Feldstärken durchgeführt wurden, wurden die entsprechenden Personen kontaktiert und ihr schriftliches Einverständnis zur anonymen Datenveröffentlichung eingeholt. Sofern dieses vorlag, wurden die MRT-Daten anonymisiert (defacing) und in das standardisierte BIDS-Format überführt. Alle eingeschlossenen MRT-Untersuchungen enthalten mindestens einen 3D T1-gewichteten Scan, sowie FLAIR/T2-gewichtete Sequenzen, weitestgehend entsprechend den HARNESS-Empfehlungen für die Epilepsiebildgebung. Bei 7 T wurden zudem Daten mittels quantitative susceptibility mapping (QSM) und chemical exchange saturation transfer (CEST) aufgenommen. QSM-Karten wurden gemäß Empfehlung der ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine) verarbeitet, aus den CEST-Aufnahmen wurden Karten für Amin- und Amidkonzentrationen, nuclear Overhauser effect und magnetization transfer berechnet. Die Bilddaten wurden zudem mit relevanten demographischen und klinischen Variablen verknüpft.

Ergebnisse: Der finale Datensatz enthält 100 Personen mit fokaler Epilepsie (380 MRT-Untersuchungen, Medianes Alter bei MRT 31 Jahre, Spannweite 14-73, weiblich:männlich 47:53) sowie 45 Kontrollproband:innen (107 MRT-Untersuchungen, Medianes Alter bei MRT 26 Jahre, Spannweite 20-50, weiblich:männlich 24:21). Siehe Abbildung 1 für eine detaillierte Übersicht. QSM-Karten bei 7 T wurden für 117 Personen, CEST-Karten für 89 Personen aufgenommen und berechnet. Der finale Datensatz wird auf OpenNeuro öffentlich zugänglich zur Verfügung gestellt.

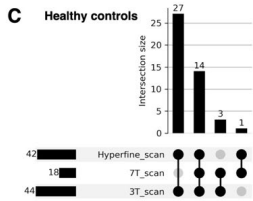
Schlussfolgerungen: Der feldstärkenübergreifende MRT-Referenzdatensatz enthält gepaarte MRT-Aufnahmen über das gesamte Spektrum der derzeit verfügbaren Feldstärken (0,064 – 7 T), sowohl von Personen mit fokaler Epilepsie im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik als auch von gesunden Kontrollpersonen. Der Datensatz umfasst anonymisierte, strukturelle MRT-Untersuchungen sowie QSM- und CEST-Karten und wird öffentlich zum Download zur Verfügung gestellt.



B

Patients		
Sex		
male	53	53.0%
female	47	47.0%
Age at scan		
min	14	
max	73	
mean	32.5	
median	31	
SD	11.4	
SEM (Standard Error Mean)	0.58	

Age at epilepsy onset		
min	0	
max	71	
mean	16,5	
median	15	
SD	12,7	
SEM (Standard Error Mean)	1,27	
Epilepsy surgery		
performed	19	19.0%
not performed	81	81.0%
Age at epilepsy surgery		
min	19	
max	56	
mean	33,8	
median	35	
SD	10,4	
SEM (Standard Error Mean)	2,38	
Type of surgical intervention		
lesionectomy	5	26.3%
lobectomy	4	21.1%
VNS	4	21.1%
combination of treatments	2	10.5%
RFTC	3	15.8%
other	1	5.3%
1 Year Outcome after surgery (Engel)		
IA	7	36.8%
IB	1	5.3%
IIA	1	5.3%
IIB	1	5.3%
IVA	1	5.3%
IVC	1	5.3%
n/a	7	36.8%
MRI Diagnosis		
no lesion	37	37.0%
HS	10	10.0%
MCD	15	15.0%
cavernoma	3	3.0%
LEAT	4	4.0%
other	23	23.0%
multiple	8	8.0%



D

Healthy controls		
Sex		
male	21	46.7%
female	24	53.3%
Age at scan		
min	20	
max	50	
mean	26,8	
median	26	
SD	5,3	
SEM (Standard Error Mean)	0,52	

Abbildung 1: Übersicht über den Datensatz.

DGN-WP-544

Integration von Hypothesen zum Anfallsursprung aus der prächirurgischen Evaluierung verbessert die Deep-Learning-basierte Detektion von Fokalen Kortikalen Dysplasien

Annalena Lange[1,2,3], Tobias Bauer[1,2,4], Justus Bisten[1,2,3], Tobias Baumgartner[2], Attila Rácz[2], Jan Pukropski[2], Lennart Walger[1,2], Lennart Kersting[1,2], Vadym Gnatkowsky[2], Elisabeth Neuhaus[5,6], Fee Christiane Keil[5], Anna Tietze[7], Felix Rosenow[6], Angela M. Kaindl[8,9,10,11], Elke Hattingen[5,6], Hans-Jürgen Huppertz[12], Alexander Radbruch[1,4,13], Thomas Schultz[3,14], Rainer Surges[2], Theodor Rüber[1,2,4,13]

[1]Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und Kinderneuroradiologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [2]Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [3]Institut für Informatik, Universität Bonn, Bonn, Deutschland, [4]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland, [5]Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland, [6]LOEWE-Zentrum für personalisierte translationale Epilepsieforschung (CePTER), Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland, [7]Institut für Neuroradiologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [8]Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [9]Zentrum für chronisch kranke Kinder, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [10]Deutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [11]Institut für Zell- und Neurobiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [12]Schweizerische Epilepsie-Klinik, Klinik Lengg AG, Zürich, Schweiz, [13]Zentrum für Medizinische Datennutzbarkeit und Translation, Universität Bonn, Bonn, Deutschland, [14]Lamarr-Institut für Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Fokale kortikale Dysplasien (FCD) sind eine häufige Ursachen pharmakoresistenter fokaler Epilepsien. Allerdings sind FCDs in der Magnetresonanztomographie (MRT) schwer zu erkennen, da charakteristische Bildmerkmale oft subtil und heterogen ausgeprägt sind. Deep Learning Modelle werden vermehrt für die automatisierte Detektion von FCDs auf MRT entwickelt, wobei bestehende Modelle nur rund 50-80% der Läsionen finden (Kersting et al. 2024). Unsere Hypothese ist, dass die subtilen Bildmerkmale mancher FCDs zu wenig Signal für eine eindeutige Detektion bieten und daher die Integration klinischen Vorwissen zur Lage der Anfallsursprungsregion die Erkennungsraten eines Deep-Learning-basierten FCD-Detektionsmodells verbessern kann.

Ziele: Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die Integration klinischer Hypothesen zur vermuteten Anfallsursprungsregion die Detektionsleistung eines Deep-Learning-Modells zur FCD-Erkennung steigert.

Fragestellung: Verbessert die Integration prächirurgischer klinischer Hypothesen zur vermuteten Anfallsursprungsregion die Detektionsleistung eines Deep-Learning-Modells für FCD auf MRT Bildern?

Methoden: Als Vorhersagemodell wurde ein 3D-U-Net zur FCD-Detektion verwendet, das im multizentrischen Vergleich den besten F1-Score neben anderen publizierten Modellen erzielte (Kersting et al., 2024). Der Datensatz umfasste strukturelle MRT-Daten sowie manuell annotierte Referenzmasken von Personen mit FCD aus Epilepsiezentren in Bonn (n=144), Berlin (n=10), Frankfurt (n=24) und Zürich (n=64). Das Modell wurde auf fünf Splits mit je 98 Trainings- und 24 Validierungsdaten des Bonner Datensatzes trainiert.

Die Modellvorhersagen wurden mittels Histogramm-Binning in empirische Wahrscheinlichkeiten kalibriert. Anschließend wurden diese Wahrscheinlichkeiten abhängig von ihrer räumlichen Übereinstimmung mit verfügbaren prächirurgischen Hypothesen zum Anfallsursprung skaliert. Voxel mit Wahrscheinlichkeiten über 50% wurden zu Kandidatenläsionen geclustert. Eine Kandidatenläsion wurde als korrekt gewertet, wenn sie eine Bounding-Box der Referenzläsion mit einem zusätzlichen Rand von 10 mm überlappte. Die Methode wurde auf unabhängigen Testdatensätzen aus Bonn, Berlin, Frankfurt und Zürich evaluiert (n=126). Für den Bonner Testdatensatz (n=28) wurden Hypothesen zur Anfallsursprungsregion aus iktalen und interiktalen EEG-Befunden, Anfallssemiologie und neuropsychologischer Testung durch eine(n) erfahrene(n) Epileptolog:in in dreidimensionale Karten überführt.

Ergebnisse: Bereits die probabilistische Kalibrierung der Modellvorhersagen erhöhte die Sensitivität der FCD-Detektion von 0.64 (81/126) auf 0.89 (112/126) auf allen Testdatensätzen, führte jedoch zu einer Zunahme falsch positiver Läsionskandidaten von 0.1 auf 2.7 pro Person.
Die Integration prächirurgischer Hypothesen zum vermuteten Anfallsursprung auf den Testdaten aus Bonn verbesserte die Präzision der Vorhersagen von 0.33 auf 0.55 und reduzierte die Anzahl falsch positiver Läsionen von 1.9 auf 0.7 bei unveränderter Sensitivität (Tabelle 1).

Testdaten	Unkalibriert			Kalibriert			Integration der prächirurgischen Hypothesen		
	Sensitivität	Präzision	FP / Person	Sensitivität	Präzision	FP / Person	Sensitivität	Präzision	FP / Person
Bonn (n=28)	0.64	1.0	0.0	0.86	0.33	1.9	0.86	0.55	0.7
Berlin (n=10)	0.30	0.75	0.1	0.80	0.23	3.6	-	-	-
Frankfurt (n=24)	0.79	0.9	0.1	0.87	0.32	3.3	-	-	-
Zürich (n=64)	0.64	0.89	0.1	0.86	0.29	2.7	-	-	-
Gesamt (n=126)	0.64	0.89	0.1	0.86	0.30	2.7	-	-	-

Tabelle 1: Ergebnisse des Deep-Learning-Modells zur FCD-Detektion in unabhängigen Testdatensätzen vor und nach probabilistischer Kalibrierung sowie nach Integration prächirurgischer Hypothesen zum vermuteten Anfallsursprung. Dargestellt sind Sensitivität, Präzision sowie die Anzahl falsch positiver Läsionskandidaten pro Person (FP/Person).

Schlussfolgerungen: Integration klinischer a-priori Informationen zur vermuteten Anfallsursprungsregion kann die Ergebnisse Deep-Learning-basierter FCD-Detektionsmodelle verbessern. Dieser Ansatz verbindet datengetriebene Bildanalyse mit prächirurgischer klinischer Expertise und könnte dazu beitragen, Deep-Learning-basierte Detektionssysteme stärker an den klinischen diagnostischen Workflow anzupassen. Zukünftige Arbeiten können alternative Ansätze zur Integration prächirurgischer Hypothesen in Deep-Learning-Modelle testen und diese auf größeren, multizentrischen Datensätzen evaluieren.

DGN-YT-10

Diagnostischer Mehrwert der 7T-MRT für die Visualisierung mesialer Temporallappenstrukturen bei nicht-läsioneller fokaler Temporallappenepilepsie: eine Metaanalyse

Semih Sik[1], Olga Kukhlenko[1], Stefanie Schreiber[1], Bohdan Melekh[2], Friedhelm C. Schmitt[1]
[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [2]Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist die häufigste Form der fokalen Epilepsie. Etwa 30 % der TLE-Patienten weisen jedoch in der konventionellen MRT (1,5T/3T) keine Läsionen auf. Hippocampale Abnormalitäten sind dabei eines der wichtigsten radiologischen Merkmale der TLE und vor allem der mesialen TLE. Die 7T-MRT bietet eine deutlich verbesserte räumliche und Kontrastauflösung und kann dadurch die Diagnostik hippocampaler Veränderungen wie der Hippocampussklerose (HS) erleichtern. Frühere Metaanalysen haben dieses Problem zwar thematisiert, schlossen jedoch nicht ausschließlich TLE-Patienten ein. Einzelstudien deuten darauf hin, dass die 7T-MRT hier überlegen ist, allerdings bei sehr geringen Fallzahlen.
Ziel: Ziel dieser Arbeit ist es, den zusätzlichen diagnostischen Nutzen der 7T-MRT im Vergleich zu MRT-Untersuchungen mit konventionellen Feldstärken, die keine epileptogene Läsion bei TLE ergab (definiert als nicht-läsionelle TLE) systematisch zu evaluieren und quantitativ zu bestimmen.
Fragestellung: Bietet die 7T-MRT einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen gegenüber MRTs mit konventionellen Feldstärken bei nicht-läsionellen TLE-Patienten?
Methoden: Die Durchführung und Berichterstattung der Metaanalyse erfolgten gemäß den PRISMA-DTA-Leitlinien. Insgesamt wurden durch die Datenbanksuche 221 Studien identifiziert. Nach Entfernung von 90 Duplikaten wurden 131 Datensätze gescreent. Davon wurden 58 auf Titel-/Abstract-Ebene ausgeschlossen. Zwei der verbleibenden 73 Studien konnten nicht abgerufen werden. Von den 71 auf ihre Eignung geprüften Studien wurden 56 aus folgenden Gründen ausgeschlossen: unpassender Studienfokus/fehlende Epilepsiepatienten (n = 24), keine 7T-Daten (n = 19), keine Daten zur Lokalisation der epileptogenen Zone (n = 7), keine quantitative Beschreibung des diagnostischen Nutzens (n =7), keine Unterscheidung zwischen läsionell und nicht-läsionell (n = 3), keine nicht-läsionellen Patienten (n = 2), Daten an anderer Stelle berichtet (n = 1). Acht Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen.
Der Zusatznutzen der Visualisierung in der 7T-MRT wurde streng als Änderung der Diagnose (z. B. von keiner HS zu HS oder/und Hippocampusatrophie) definiert. Verbesserungen in der Beurteilbarkeit oder Interpretierbarkeit ohne Diagnoseänderung wurden für diese Analyse nicht als relevanter Zusatznutzen gewertet.
Ergebnisse: In die Metaanalyse wurden insgesamt 103 Patienten in acht Studien mit nicht-läsioneller TLE eingeschlossen. Bei 43 Patienten ermöglichte die 7T-MRT die Visualisierung einer HS oder einer hippocampalen Atrophie. Die Random-Effekts-Metaanalyse ergab eine gepoolte Rate von 41,5 % (95%-KI: 27,1–57,5 %; I^2 = 46,6 %; τ^2 = 0,370) für den diagnostischen Zusatznutzen der 7T-MRT.
Schlussfolgerungen: Die Metaanalyse zeigt mit einem gepoolten Effekt von 41,5 % einen relevanten zusätzlichen diagnostischen Nutzen der 7T-MRT bei der Visualisierung mesialer Temporallappenstrukturen. Zugleich wird deutlich, dass dieses Ergebnis nur unter Berücksichtigung einer moderaten Heterogenität (I^2 = 46,6 %) zu interpretieren ist. Die Heterogenität bezüglich des diagnostischen Zugewinns der 7T-MRT ist bedingt durch mehrere Faktoren und spiegelt die hohe Variabilität zwischen den Studien wider. Dies könnte auf Unterschiede in der Patientenselektion, den Sequenzprotokollen, den Nachverarbeitungsverfahren und den Referenzstandards zurückgeführt werden. Zukünftige Studien würden von einer einheitlichen Methodik für die klinische Anwendung in der prächirurgischen Diagnostik von TLE-Patienten profitieren. Darüber hinaus sind weitere Originalarbeiten mit größeren Fallzahlen bei TLE erforderlich.

DGN-YT-41

Semaglutid-assoziierter Status epilepticus: Fallbericht mit positiver Rechallenge

Jelena Findeis[1], Frank Kerling[1], Martin Winterholler[1]
[1]*Sana Krankenhaus Rummelsberg gGmbH, Neurologie, Schwarzenbruck, Deutschland*

Hintergrund: Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RAs) werden zunehmend zur Behandlung des Diabetes mellitus und der Adipositas eingesetzt. Neben metabolischen Effekten werden auch neuroprotektive, antiinflammatorische und potenziell antikonvulsive Eigenschaften diskutiert. Präklinische Daten zeigen modell- und netzwerkabhängige Effekte auf die neuronale Erregbarkeit. Populationsbasierte Analysen berichten eine neutrale bis moderat protektive Assoziation hinsichtlich epileptischer Anfälle, während systematische Untersuchungen zu seltenen oder individuellen prokonvulsiven Effekten fehlen. Wir berichten über einen Patienten mit bekannter struktureller Epilepsie, der nach langjähriger Anfallsfreiheit nach Beginn einer Therapie mit Semaglutid epileptische Anfälle bis hin zum fokalen motorischen Status epilepticus entwickelte, mit Rezidiv nach Reexposition.
Fallbeschreibung: Ein 69-jähriger Patient mit struktureller Epilepsie nach rechtsseitigem Mediainfarkt war unter stabiler antikonvulsiver Polytherapie (Zonisamid 500 mg/d, Brivaracetam 100 mg/d, Perampanel 8 mg/d) über vier Jahre anfallsfrei. Relevante Komorbiditäten umfassten unter anderem eine koronare Dreigefäßerkrankung, Herz- und Niereninsuffizienz sowie einen bisher diätetisch geführten Diabetes mellitus Typ 2. Nach erstmaliger subkutaner Gabe von 0,5 mg Semaglutid traten etwa 13 Stunden später fokale Anfallsserien mit klonischer Aktivität der linken Gesichtshälfte und linken Armmuskulatur auf. Eine Notfallvorstellung mit benzodiazepinbasierter Akuttherapie führte zur Anfallsterminierung. Labor, kraniale Bildgebung und EEG zeigten keine akuten pathologischen Befunde, die Antikonvulsiva-Spiegel lagen im therapeutischen Bereich und alternative Triggerfaktoren konnten nicht identifiziert werden. Eine Woche später kam es nach erneuter Semaglutid-Gabe zu rezidivierenden fokalen Anfallsserien mit identischer Semiologie, die trotz ambulanter Benzodiazepintherapie progredienten Charakter annahmen. Der Patient wurde mit fokalem motorischen Status epilepticus erneut notfallmäßig vorstellig. Unter intravenöser Therapie mit Midazolam und Levetiracetam sowie vorübergehender Eskalation der antikonvulsiven Medikation (Lacosamid und Clobazam) sistierten die Anfälle innerhalb der folgenden Woche. Nach Absetzen von Semaglutid und unter Reduktion der Antikonvulsiva blieb der Patient im weiteren Verlauf anfallsfrei, zuletzt bestätigt vier Monate nach Entlassung.
Diskussion: Der enge zeitliche Zusammenhang, die Reexposition mit erneuter Anfallsprovokation, das Sistieren der Anfälle entsprechend der Halbwertszeit von Semaglutid sowie die anhaltende Anfallsfreiheit nach Absetzen sprechen für eine mögliche Assoziation. Die positive Rechallenge stellt dabei ein starkes Kriterium für einen kausalen Zusammenhang dar. GLP-1-Rezeptoren sind unter anderem im Hirnstamm und limbischen System exprimiert und modulieren intrazelluläre Signalwege, die Ionenkanalfunktion und synaptische Transmission beeinflussen. Präklinische Daten zeigen heterogene, teils epilepsiemodellabhängige Effekte. Bei strukturell vorgeschädigten Netzwerken könnte eine Modulation der exzitatorisch-inhibitorischen Balance kontextabhängig prokonvulsiv wirken. Zusätzlich kommen systemische Mechanismen in Betracht, darunter veränderte Pharmakokinetik antikonvulsiver Medikamente durch verzögerte Magenentleerung oder subtile metabolische Fluktuationen, die laborchemisch nicht zwingend erfasst werden. Populationsanalysen sind methodisch nicht geeignet, seltene oder substratspezifische Vulnerabilitäten abzubilden, insbesondere da epilepsiespezifische Endpunkte häufig nicht primär erfasst werden. Der vorliegende Fall legt nahe, dass bei Patienten mit struktureller Epilepsie eine individuelle Netzwerkempfindlichkeit gegenüber GLP-1-RA bestehen könnte als Diskrepanz zu bisherigen populationsbasierten Beobachtungen.
Schlussfolgerungen: Dieser positive Rechallenge-Fall weist auf eine mögliche individuelle Anfallsvulnerabilität unter Semaglutid hin. Bei Patienten mit struktureller Epilepsie sollte bei neu aufgetretener Anfallsaktivität unter Semaglutid eine mögliche Beeinflussung der Anfallsschwelle differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Prospektive, epilepsiespezifische Untersuchungen sind erforderlich, um seltene neurologische Nebenwirkungen und vulnerable Subgruppen zu identifizieren. Ob es sich um eine seltene idiosynkratische Reaktion oder ein bislang unterschätztes Risiko handelt, bleibt unklar.

DGN-YT-72

Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede der retinalen neuroaxonalen Degeneration bei Epilepsie

Alina Vollmar[1], Lea Hillenbrand[1], Sarah Tavs[1], Luisa Delazer[1], Livia Stauner[1], Isabel Kirsch[1], Franziska Nisi[1], Jan Rémi[1], Joachim Havla[2], Elisabeth Kaufmann[1]

[1]Epilepsie Zentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum München, LMU München, München, Deutschland,
[2]Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Bildgebungsstudien belegen, dass eine krankheitsassoziierte zerebrale Atrophie mit einer reduzierten Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) einhergeht. Diese kann mittels der nicht-invasiven und kostengünstigen optischen Kohärenztomographie (OCT) dargestellt werden. In bisherigen OCT- Studien bei Epilepsie-Patient:innen fand sich im Vergleich zu gesunden Proband:innen eine dünnere RNFL. Zudem ergaben sich in ersten Analysen Hinweise auf eine geschlechtsspezifische Vulnerabilität mit stärkerer retinaler Atrophie bei männlichen Patienten.
Ziele: Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede im retinalen neuroaxonalen Schädigungsmuster bei Erwachsenen mit Epilepsie
Fragestellung: Bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede im Ausmaß der retinalen neuroaxonalen Schädigung bei Patient:innen mit Epilepsie?
Methoden: Als Teil einer offenen, prospektiven, unizentrischen Kohortenstudie wurde an 211 Patient:innen mit Epilepsie und bei 162 gesunden Kontrollpersonen mittels OCT-Untersuchung binokular die Dicke der papillären Nervenfaserschicht (pRNFL) erhoben. Für die statistischen Analysen wurde der Mittelwert beider Augen gebildet. Personen mit retinalen Pathologien, metabolischen, kardiovaskulären oder weiteren neurologischen Vorerkrankungen, sowie Patient:innen mit vorangegangener Gehirnoperation wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es wurden Gruppenvergleiche, sowie univariate und multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt.
Ergebnisse: Die beiden Kohorten wiesen eine vergleichbare Geschlechterverteilung (w/m 119/92 vs. 97/65) auf. Innerhalb der Epilepsie-Gruppe bestanden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich Epilepsietyp, Krankheitsdauer, Anfallssemiologie oder maximaler jährlicher Frequenz bilateral tonisch-klonischer Anfälle. Lediglich in der Anzahl der aktuell eingenommenen anfallssuppressiven Medikamente (ASM) zeigte sich ein signifikanter Unterschied. (Mittelwert w/m 1,61 ± 0,72/1,91± 1,03, p=0,019).
Im Gruppenvergleich innerhalb der Epilepsiegruppe wiesen männliche Patienten (95,35±10,62 µm) im Gegensatz zu den weiblichen Patientinnen (99,35±9,36 µm) eine signifikant dünnere pRNFL auf (p=0,003). Hingegen ergab sich unter den gesunden Kontrollpersonen kein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied in der Dicke der pRNFL (w/m 101,89±8,83 µm/101,09±8,81 µm).
In univariaten linearen Regressionsanalysen zeigte sich jeweils ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht (β=-0,201; p=0,003), dem Alter (β=0,156; p=0,023), der Krankheitsdauer (β=-0,228; p<0,001), der Anzahl aktuell eingenommener ASM (β=-0,346; p<0,001), sowie dem Vorhandensein einer Neurostimulation (β=-0,262; p<0,001) mit der Dicke der pRNFL. In der multivariaten linearen Regression, in die alle signifikanten Parameter eingeschlossen wurden, blieben lediglich das männliche Geschlecht (β=-0,148; p=0,026) und die Anzahl aktuell eingenommener ASM (β=-0,249; p<0,001) signifikant.
Schlussfolgerungen: Das Geschlecht stellt neben der Anzahl aktuell eingenommener ASM einen unabhängigen Prädiktor der pRNFL-Dicke bei Epilepsie dar. Unser Studienergebnis unterstreicht somit die Hypothese einer geschlechtsspezifischen Vulnerabilität für einen neuroaxonalen Verlust bei Epilepsie und lässt geschlechtsspezifische Therapieunterschiede vermuten.

DGN-YT-78

Analyse der retinalen vaskulären Veränderungen mittels OCT-Angiographie bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie

Lea Hillenbrand[1], Hanna Zausinger[2], Jonathan A. Gernert[2], Alina Vollmar[1], Sarah Tavs[1], Luisa Delazer[1], Livia Stauner[1], Isabel Kirsch[1], Franziska Nisi[1], Jan Rémi[1], Joachim Havla[2], Elisabeth Kaufmann[1]
[1]Epilepsie Zentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland, [2]Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Durch Untersuchungen mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) konnte eine Reduktion der peripapillären Nervenfaserschicht (pRNFL) bei Personen mit Epilepsie nachgewiesen werden, welche als Marker für die zerebrale Atrophie gilt. Bisher bleibt die Pathophysiologie der retinalen neuroaxonalen Atrophie allerdings unklar. Möglicherweise spielt eine periiktale zerebrale Hypoperfusion mit passagerer Hypoxie eine entscheidende Rolle. Hypoxie führt nicht nur zu Zelluntergang, sondern stellt einen der wichtigsten proangiogenetischen Faktoren dar. Folglich wären bei Personen mit Epilepsie hypoxisch-bedingte Veränderungen in der retinalen Gefäßstruktur zu vermuten – anstatt einer Abnahme der Gefäßdichte im Rahmen der retinalen neuroaxonalen Atrophie.
Ziele: Explorative Evaluation der retinalen Gefäßarchitektur bei erwachsenen Personen mit Epilepsie zur Bewertung krankheitsassoziierter Gefäßpathologien.
Fragestellung: Bestehen bei Personen mit Epilepsie krankheitsassoziierte retinale Gefäßveränderungen?
Methoden: Im Rahmen einer monozentrischen Kohortenstudie wurden 53 Erwachsene mit Epilepsie und 30 gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Das Vorliegen ophthalmologischer Erkrankungen oder anderer neurologischer Erkrankungen als Epilepsie führte zum Ausschluss der betroffenen Probanden. Zur Beurteilung der retinalen Gefäßarchitektur wurden alle Probanden mittels OCT-Angiographie mit dem Spectral-Domain OCT-System mit Angiographie-Modul von Heidelberg Engineering untersucht. Anschließend wurde durch zwei unabhängige Reviewer anhand der OSCAR-MP-Kriterien eine Qualitätskontrolle aller OCT-Angiographien durchgeführt sowie eine manuelle Nachbearbeitung entsprechend der Empfehlungen von Heidelberg Engineering vorgenommen. Mithilfe einer Deep-Learning basierten Segmentations-Software wurde dann die Gefäßdichte sowohl im oberflächlichen als auch im tiefen Gefäßkomplex der Retina eines Auges jedes Probanden bestimmt.
Ergebnisse: Beide Kohorten waren hinsichtlich Alter (30,7±10,7 Jahre vs. 30,9±9,4 Jahre) und Geschlecht (w/m: 25/28 vs.15/15) vergleichbar. Die Kohorte der Personen mit Epilepsie setzte sich aus 16 Personen mit generalisierter, 36 Personen mit fokaler Epilepsie und einer Person noch unklaren Epilepsietyps zusammen. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 13,8±9,5 Jahre, die maximale Anzahl an erlittenen tonisch-klonischen Anfällen innerhalb eines Jahres lag bei 11,8±32,9 und die Anzahl der aktuell eingenommenen anfallssuppressiven Medikation lag im Mittel bei 1,8±0,9.
Die Gefäßdichte betrug bei den Personen mit Epilepsie im oberflächlichen Gefäßkomplex 38,27±2,34% und im tiefen Gefäßkomplex 44,89±1,19%. Bei den gesunden Kontrollprobanden ergaben sich Werte von 38,38±2,99% für den oberflächlichen bzw. 44,88±1,23% für den tiefen Gefäßkomplex. Somit bestand weder für die Gefäßdichte im oberflächlichen Gefäßkomplex (p-Wert: 0,824) noch für die Gefäßdichte im tiefen Gefäßkomplex (p-Wert: 0,976) ein signifikanter Gruppenunterschied.
Schlussfolgerungen: Mittels OCT-Angiographie fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der retinalen Gefäßdichte zwischen Personen mit Epilepsie und gesunden Kontrollprobanden. Untersuchungen größerer Kohorten, longitudinale Untersuchungen sowie multimodale Untersuchungsansätze sind notwendig, um die pathophysiologischen Ursachen des neuroaxonalen Verlustes zu entschlüsseln.

DGN-YT-97

Prognose akut-symptomatischer Anfälle in der Neurochirurgie (PROSA-NC) – Aktuelle Zwischenergebnisse

Julia Herzig-Nichtweiß[1], Isabelle Kohrt[1], Alexander Younsi[2], Kai Michael Schubert[3], Lisa Langenbruch[4], Thilo Kalbhenn[5], Matthias Wittstock[6], Felix Kohle[7], Albrecht Günther[8], Konstantinos Dimitriadis[9], Leona Möller[10], Ran Xu[1], Jan Teuber[2], Markus Oertel[3], Martina Petersen[4], Emad Alkassem[5], Sae-Yeon Won[6], Dorothea Helene Mitschang[2], Miranda Stattmann[3], Carmen Wennmacher[1], Farid Salih[1], Bernd Vorderwülbecke[1]

[1]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, [3]Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz, [4]Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland, [5]Evangelisches Klinikum Bethel, Bielefeld, Deutschland, [6]Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland, [7]Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, [9]LMU Klinikum, München, Deutschland, [10]Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Akut-symptomatische epileptische Anfälle treten während einer akuten Schädigung des Gehirns auf. Das Risiko, später unprovozierte epileptische Anfälle zu erleiden, ist laut retrospektiven Daten grundsätzlich niedrig. Die Evidenz insbesondere zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle in der Neurochirurgie ist sehr gering. Basierend vor allem auf Expertenkonsens empfehlen aktuelle Leitlinien, eine anfallssuppressive Therapie – sofern überhaupt begonnen – möglichst kurz zu halten.

Ziele: Analog zu prospektiven Daten zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle bei neurologischen Erkrankungen soll die Anfallsprognose akut-symptomatischer Anfälle im Rahmen neurochirurgischer Krankheitsbilder untersucht werden.

Fragestellung: Besteht nach akut-symptomatischen Anfällen im Rahmen neurochirurgischer Krankheitsbilder ein kumulatives 12-Monats-Risiko für spätere unprovozierte Anfälle von <25%?

Methoden: Das Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle in der Neurochirurgie (PROSA-NC) ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie. Insgesamt sollten 120 Personen über einen Zeitraum von 5 Jahren telefonisch oder postalisch nachbefragt werden. Eingeschlossen wurden volljährige Patient:innen mit einem akut-symptomatischen Erstanfall ≤7 Tage nach intrakranieller Operation, ≤7 Tage nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder mit Subduralhämatom (SDH) mit frischen Blutanteilen. Personen mit akut-symptomatischem Status epilepticus wurden ausgeschlossen. Primärer Endpunkt ist das Auftreten eines ersten unprovozierten epileptischen Anfalls. Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS00032119 registriert.

Ergebnisse: Bis zum 30.03.2026 wurden seit September 2023 122 Patient:innen rekrutiert, und bei 67 von ihnen wurde das 12-Monats-Follow-Up abgeschlossen (54,9 %). Laut den bisherigen Daten beträgt das kumulative 12-Monats-Risiko für spätere unprovozierte Anfälle 21,2 % (95%-KI: 15,0 % - 30,1 %; n=122). Das niedrigste kumulative Risiko findet sich bei Personen mit SHT und liegt bei 5,0 % (0,7 % – 30,8 %; n= 27), während es nach intrakranieller Operation (ohne SHT, ohne SDH) 18,7 % (9,8 % - 34,1 %; n= 58) beträgt. Das höchste kumulative Risiko zeigt sich bei Personen mit SDH mit 36,7 % (21,9 % - 57,1 %; n= 37).

Schlussfolgerungen: Die bisherigen, vorläufigen Daten weisen darauf hin, dass das 12-Monats-Risiko für unprovozierte Anfälle nach akut-symptomatischen Anfällen bei neurochirurgischen Krankheitsbildern möglicherweise nicht unter 25% liegt. Akut-symptomatische Anfälle bei SDH bringen möglicherweise ein höheres Risiko für unprovozierte Anfälle mit sich zu bringen als akut-symptomatische Anfälle nach SHT oder intrakranieller Chirurgie. Dies sollte bei Entscheidungen über anfallssuppressive Therapien und deren Dauer berücksichtigt werden. Um die bisherigen Befunde zu vervollständigen, wird das Follow-Up fortgesetzt. Weitere statistische Analysen werden folgen.

DGN-YT-101

Netzwerkbasierte Atrophiemodellierung identifiziert klinisch relevante strukturelle Phänotypen bei autoimmuner limbischer Enzephalitis

Jana Oswald-Hennemann[1,2], Tobias Baumgartner[2], Juri-Alexander Witt[2], Nina Rebecca Held[1,2], Annalena Lange[1,2], Julika Pitsch[2], Albert J. Becker[3], Alexander Radbruch[1], Rainer Surges[2], Theodor Rüber[1,2,4,5], Tobias Bauer[1,2,4]

[1]Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Epileptologie, Bonn, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Neuropathologie, Bonn, Deutschland, [4]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland, [5]Zentrum für Medizinische Datennutzbarkeit und Translation (ZMDT), Bonn, Deutschland

Hintergrund: Die autoimmune limbische Enzephalitis ist eine häufige Form der autoimmunen Enzephalitis und wird üblicherweise anhand neuronaler Autoantikörper klassifiziert. Trotz gruppenspezifischer MRT-Muster zeigen Patient:innen mit identischer Serologie eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich Bildgebung und klinischem Verlauf. Dies weist auf Limitationen serologischer Klassifikationsansätze hin. Netzwerkbasierte Atrophiemodellierung ermöglicht die Erfassung individueller struktureller Abweichungen und die Identifikation krankheitsrelevanter Netzwerkepizentren jenseits mesiotemporaler Regionen.

Ziele: Ziel der Studie war die Identifikation bildgebungsbasierter Netzwerkphänotypen bei antikörperpositiver limbischer Enzephalitis sowie deren klinische Validierung im Hinblick auf Therapieansprechen und Gedächtnisleistung.

Fragestellung: 1. Lassen sich anhand netzwerkbasierter Atrophiemuster unterscheidbare Phänotypen identifizieren? 2. Überschreiten diese Phänotypen serologische Klassifikationen? 3. Unterscheiden sich die Phänotypen hinsichtlich Therapieansprechen und kognitivem Verlauf?

Methoden: In einer retrospektiven Studie wurden 49 Patient:innen mit antikörperpositiver, nicht-paraneoplastischer limbischer Enzephalitis eingeschlossen, die die diagnostischen Kriterien nach Graus erfüllten (Graus et al., 2016). Analysiert wurden T1-gewichtete MRT-Aufnahmen >24 Monate nach Erkrankungsbeginn. Kortikale Dickenwerte wurden mittels FreeSurfer extrahiert und normativ alters- und geschlechtskorrigiert (Ge et al., 2024). Auf Basis individueller Atrophiekarten erfolgte eine netzwerkbasierte Epizenteranalyse (Larivière et al., 2021). Bildgebungsbasierte Phänotypen wurden mittels PCA und *k-means-Clustering* identifiziert. Die klinische Validierung erfolgte anhand von Therapieansprechen und standardisierter Gedächtnisdiagnostik.

	Gesamtgruppe LE	GAD	NMDAR	LGI1	CASPR2	Cluster 1	Cluster 2
Anzahl	49	28	4	9	8	34	15
Weiblich, n (%)	29 (59)	19 (68)	4 (100)	5 (56)	1 (12)	14 (41)	6 (40)
Alter (MRT), median (range)	47,8 (14,7-82,5)	30,3 (14,7-65,2)	43,5 (31,4-74,0)	68,7 (52,1-79,1)	59,4 (40,4-82,5)	40,0 (14,7-82,5)	54,5 (23,0-79,1)
Erkrankungsalter, median (range)	39,0 (7-80)	24,5 (7-56)	34,0 (22-66)	62,0 (48-75)	52,5 (37-80)	30,0 (7-80)	47,0 (16-75)
Erkrankungsdauer (MRT), median (range)	69,8 (27,0-314,3)	70,3 (28,0-314,3)	99,8 (83,8-138,5)	43,2 (27,0-99,0)	63,8 (29,5-110,6)	69,2 (28,0-314,3)	70,4 (27,0-138,5)
Lateralisation, links/rechts/ bilateral/unbekannt	11/15/9/14	6/8/5/9	2/0/0/2	2/2/3/3	1/5/1/0	10/8/6/10	4/3/3/5

Tabelle 1. Übersicht über demografische und klinische Merkmale.

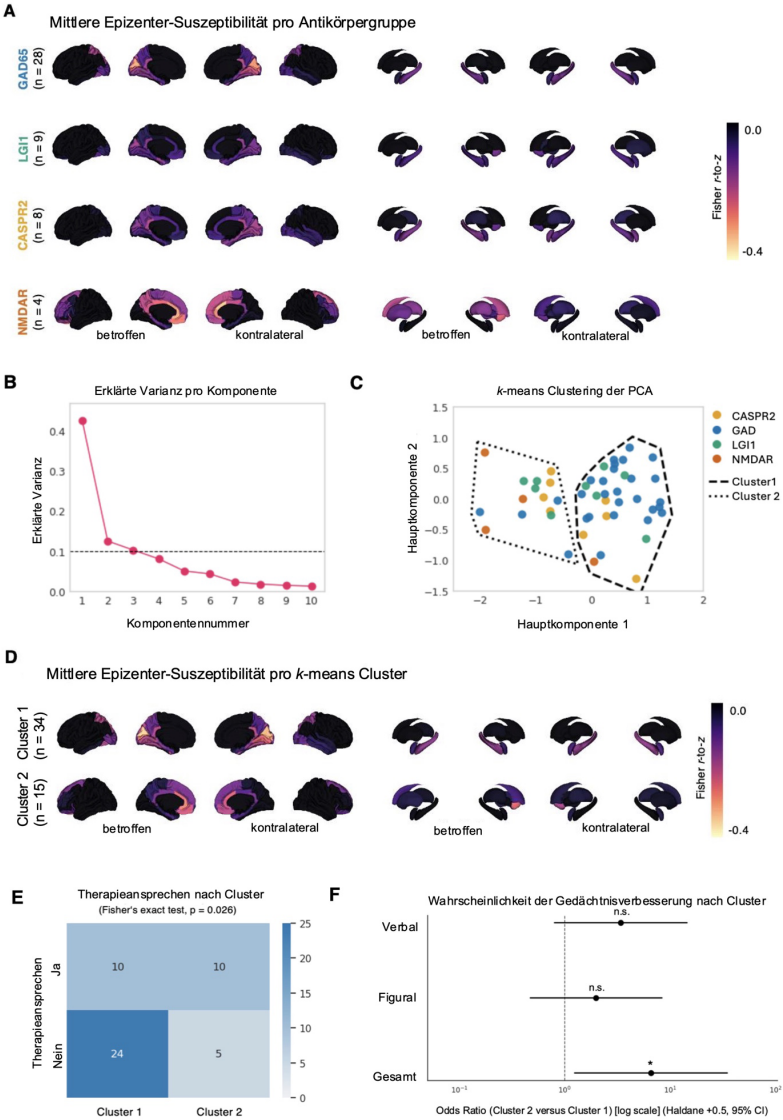


Abbildung 1. (A) Gruppen-gemittelte Karten der Epizenter-Suszeptibilität für die AK-Subgruppen. (B) Erklärte Varianz je Hauptkomponente. (C) Projektion auf die Hauptkomponenten dargestellt im Merkmalsraum. (D) Cluster-gemittelte Karten der Epizenter-Suszeptibilität. (E) Therapieansprechen stratifiziert nach bildgebungsbasierten Clustern. (F) Odds Ratios für eine Verbesserung der Gedächtnisleistung für verbales, figurales und Gesamtgedächtnis.

Ergebnisse: Gruppenbasierte Analysen zeigten antikörperspezifische, jedoch teilweise überlappende Muster der Epizenter-Suszeptibilität mit ausgeprägter bilateraler Symmetrie.
Auf Individualebene wurden zwei bildgebungsbasierte Phänotypen identifiziert: ein posterior-mesiotemporaler Phänotyp (Cluster 1) und ein anterior cingulo-striataler Phänotyp (Cluster 2). Die Cluster wiesen überwiegend eine heterogene Antikörperverteilung auf. Lediglich GAD65 war signifikant mit Cluster 1 assoziiert. Das Therapieansprechen unterschied sich signifikant zwischen den Clustern, wobei Cluster 2 häufiger mit einem positiven Therapieansprechen assoziiert war (p = 0,026). Zudem zeigte Cluster 2 eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Gesamt-Gedächtnisleistung (p = 0,025).
Schlussfolgerungen: Subjektspezifische, netzwerkbasierte Bildgebung identifiziert klinisch relevante strukturelle Phänotypen bei autoimmuner limbischer Enzephalitis, die serologische Klassifikationen überschreiten. Die identifizierten Phänotypen unterscheiden sich signifikant im Therapieansprechen und in der Entwicklung der Gedächtnisleistung, wobei ein anterior cingulo-striataler Phänotyp mit günstigeren klinischen und kognitiven Verläufen assoziiert ist. Eine Erweiterung des Datensatzes in einem multizentrischen Design unter Einbezug weiterer Patient:innen sowie seronegativer Fälle ist vorgesehen, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu untersuchen.

DGN-YT-118

Einfluss anfallssuppressiver Medikamente auf die elektrische Aktivität neokortikaler humaner organotypischer Hirnschnitte

Nelly Timm[1], Anke Höllig[2], Hussam A. Hamou[2], Jonas Ort[2], Rastislav Pjontek[2], Yvonne G. Weber[1], Karen M. J. van Loo[1,2], Henner Koch[1], Stefan Wolking[1], Jan Heckelmann[1]
[1]Klinik für Neurologie, Sektion Epileptologie, Aachen, Deutschland, [2]Klinik für Neurochirurgie, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Trotz einer Vielzahl verfügbarer anfallssuppressiver Medikamente (ASM) bleibt etwa ein Drittel der Patienten mit Epilepsie pharmakoresistent, sodass keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird. Für diese Betroffenen sind die therapeutischen Optionen eingeschränkt und häufig mit erheblichen Lebensqualitätseinschränkungen verbunden. Die Mechanismen dieser Pharmakoresistenz sind bislang nur unzureichend verstanden, was die Entwicklung neuer, wirksamer Therapien erschwert. Da die humanen Kortexschnitte, im Vergleich zur Zellkultur, die wesentlichen Eigenschaften des neuronalen Netzwerks beibehalten, lassen sie die Möglichkeit zu, die epileptogene Aktivität, sowie ihre Modulierbarkeit durch etablierte, sowie experimentelle ASM in einem krankheitsrelevanteren Kontext zu untersuchen.
Ziele: Ziel unserer Studie ist die Erforschung der medikamentösen Modulierbarkeit der Auftrittshäufigkeit von Spikes, lokalen Feldpotentialen (LFPs) und Netzwerkereignissen bzw. ihrer Propagation ex-vivo durch klinisch etablierte ASM sowie potenziell anfallssuppressive Substanzen verschiedener Wirkmechanismen in humanen organotypischen Kortexschnitten.
Material & Methoden: Die hier dargestellte laufende Studie ist ein Unterprojekt im Rahmen einer in unserer Arbeitsgruppe etablierten Forschungsmethodik zur Untersuchung von humanen organotypischen Schnittkulturen aus kortikalem Zugangsgewebe ohne, zumindest makroskopische, Pathologie mittels 256-Kanal Multi-Electrode Array (MEA). Die Gewinnung von Gewebe erfolgt hierbei im Rahmen von Tumor-Operationen bzw. Epilepsiechirurgie mit anschließender Anfertigung von 300 µm dicken Schnitten. Mittels spezieller Kultivierung in humanem Liquor ist eine Untersuchbarkeit für bis zu 3 Wochen nach Gewebegewinnung möglich.
Zur elektrophysiologischen Untersuchung erfolgt der Transfer des Schnittes auf einen 256-Kanal-MEA-Chip direkt im Vorfeld der Messung. Während der Untersuchung befindet sich der Schnitt in einem mit Sauerstoff begasten artifiziellen Liquor-Medium (aCSF) (siehe Abb. 1). Nach Messung der Spontanaktivität der Schnitte, erfolgen unter Idee eines exzitatorischen Effekts weitere Messreihen nach Zugabe von 5 mM K+ (Gesamtkonzentration im aCSF dann 8 mM K+) bzw. 10

µM Gabazine, einem selektiven $GABA_A$-Rezeptor-Antagonisten. Die stimulierte epileptogene Aktivität wird unter Zugabe aufsteigender Konzentrationen klinisch etablierter ASM (Brivaracetam, Fenfluramin, Lamotrigin, Lacosamid, Cenobamat und Esketamin) sowie potenziell anfallssuppressiver Substanzen (Riluzol) beobachtet und aufgezeichnet. Am Ende erfolgt eine Positivkontrolle mittels 100 µM Phenytoin, da dieses bereits im Vorfeld eine zuverlässige suppressive Wirkung gezeigt hat. Die so erhobenen Rohdaten werden im Anschluss mit bereits in der Arbeitsgruppe etablierten Skripten semiautomatisch, und schlussendlich statistisch, u.a. mit SPSS, ausgewertet.

Ergebnisse: Bisher erfolgte die Auswertung von insgesamt acht Messreihen aus zwei Operationen nach o.g. Protokoll mit Brivaracetam und Fenfluramin (je vier Schnitte). Hierbei zeigte sich eine deutliche Zunahme der Spikes und Netzwerkereignissen nach Erhöhung der Kalium-Konzentration des den Schnitt umgebenden Mediums sowie eine weitere Zunahme nach Injektion von Gabazine. Nach Zugabe von 40 µM und 60 µM Brivaracetam wurde eine Reduktion der Spikes und LFPs beobachtet. Auch für 10 und 20 µM Fenfluramin wurden bisher vielversprechende aktivitätsmindernde Wirkungen beobachtet.

Diskussion: Unsere vorläufigen Daten zeigen eine klare positive wie auch negative Modulierbarkeit der *ex-vivo* Aktivität durch Zugabe von exzitatorischen Agentien bzw. ASM, wie Brivaracetam. Diese Ansätze erscheinen vielversprechend zur weiteren Untersuchung anderer ASM mit Fokus auf möglichst unterschiedliche Wirkmechanismen.

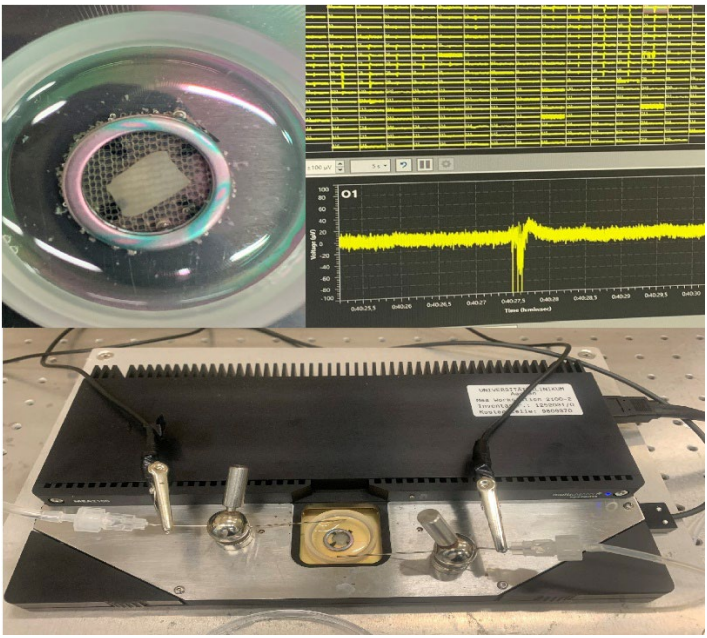


Abbildung 1: Überblick über das experimentelle Setup: oben links: Elektroden-Chip mit Kortexschnitt in aCSF perfundiert, oben rechts: lokales Feldpotenzial im Multi-Channel-Experimenter, unten: MEA mit Kanülen für inflow (links), outflow (rechts), und MEA-Chip mit Kortexschnitt.

Erkrankungen von Rückenmark, Nerv & Muskel

DGN-HT-51

The CoMPaSS-NMD Atlas Platform: A Secure Multimodal Infrastructure for Harmonized Data Collection, Exploration, and Future Artificial Intelligence–Driven Stratification in Hereditary Neuromuscular Disorders

Daniel Mendelsohn[1], Benedikt Schoser[1]
[1]*Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology, LMU Clinic, Munich, Germany*

Background: Hereditary neuromuscular disorders are characterized by marked phenotypic and molecular heterogeneity. This weakens genotype–phenotype correlations and complicates timely diagnosis, prognosis, and patient stratification for clinical trials. The Horizon Europe project CoMPaSS-NMD, "Computational Models for New Patient Stratification Strategies of Neuromuscular Disorders," funded by the European Union under grant agreement No. 101080874, aims to address these challenges by integrating clinical, genetic, histopathological, and imaging data from neuromuscular reference centers across Europe and the United Kingdom.
Objectives: To develop a secure, harmonized, and extensible digital platform for standardized multimodal data collection and the generation of artificial intelligence-ready datasets for hereditary neuromuscular disorders.
Question: Can a web-based platform enable standardized, ontology-based integration and controlled cross-domain exploration of clinical, genetic, imaging, and histopathological data from patients with hereditary neuromuscular disorders?
Methods: The CoMPaSS-NMD Atlas Platform was designed and implemented as a secure, modular, web-based system for pseudonymized data collection, multimodal data management, and controlled data exploration. Technical and data-management requirements were defined in collaboration with clinical, technical, data-management, and data-protection experts. Electronic clinical and histopathology case report forms were co-designed with the contributing centers. Clinical phenotypes were encoded using the Human Phenotype Ontology, while imaging, histopathology, and genetic sequencing data were organized according to established international standards.
Results: The platform supports role- and attribute-based access control, pseudonymized patient registration, metadata management, structured clinical and histopathological data entry, MRI and histopathology image uploads, and a dedicated genetic sequencing workflow. Structured metadata and Human Phenotype Ontology terms enable hierarchical phenotype navigation, ontology-aware cohort exploration, and cross-domain queries linking clinical, genetic, imaging, and histopathological features. According to individual access permissions, users can download raw files in their original formats together with structured metadata reports in CSV or PDF format.
Conclusions: The CoMPaSS-NMD Atlas provides the technical and organizational foundation for harmonized, standardized, prospective multimodal data collection in hereditary neuromuscular disorders. Its secure governance, traceability, ontology-based phenotyping, and cross-domain integration facilitate the creation of large, standardized datasets for artificial intelligence- and machine learning-based patient stratification. The platform may thereby support improved diagnostic precision and evidence-based management of hereditary neuromuscular disorders.

DGN-HT-56

Hyper-Expansion eines zytotoxischen T-Zell-Klons in der Einschlusskörpermyositis

Abdulhadi Kocabas[1,2], Woon Hyung Chae-Kurosch[1,2], Karsten Krause[1,2], Alice De Lorenzo[1,2], Felix Kleefeld[1,2], Tobias Ruck[1,2], Christopher Nelke[1,2]

[1]Ruhr-Universität Bochum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Neurologische Klinik und Poliklinik, Bochum, Deutschland, [2]BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Heimer Institut für Muskelforschung, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Einschlusskörpermyositis (IBM) ist eine progrediente Erkrankung aus dem Spektrum der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM). Trotz ausgeprägter Immunzellinfiltration der Muskeln spricht die Erkrankung nur gering oder gar nicht auf konventionelle immunsupprimierende Therapieverfahren an. Daher ist die Identifizierung früher krankheitsdefinierender immunologischer Mechanismen, die sich für therapeutische Interventionen eignen könnten, ein entscheidender Forschungsschwerpunkt.

Durch serielle Biopsien und die Analyse mittels „single-nucleus RNA sequencing" konnten wir zuletzt zeigen, dass bereits sehr früh in der Erkrankung eine erhebliche Interferon-γ (IFN-γ) Aktivität im Muskel nachweisbar ist. Gleichzeitig besteht nur eine geringe Infiltration mit Immunzellen. Dies deutet auf eine massive Immunaktivität einer kleinen Anzahl von T-Zellen hin. Obwohl klonale T-Zell-Expansionen bei der IBM vorbeschrieben sind, ist die Interaktion dieser Populationen mit dem umliegenden Gewebe sowie die Relevanz hinsichtlich der Progredienz der Erkrankung nicht vollständig verstanden.

Ziele: Das Ziel der Studie ist es, die T-Zell-Population zu beschreiben, die möglicherweise am Anfang der Erkrankung steht. Wir wollen T-Zell-Populationen auf Klonalität sowie ihre transkriptomische Aktivität untersuchen und vergleichen, ob sich konvergente Sequenzen des T-Zell-Rezeptors (TCR) bei unterschiedlichen Patient:innen nachweisen lassen, was auf eine gemeinsame IBM-spezifische Antigen-Interaktion hinweisen würde.

Fragestellung: Wir vermuten, dass die entzündliche Aktivität der IBM in der initialen Phase durch einen expandierten, Antigen-gerichteten zytotoxischen T-Zell-Klon geprägt wird. Dieser könnte zu der beobachtbaren ausgeprägten IFN-γ-Aktivität im Muskelgewebe führen und damit eine entzündlich-degenerative Kaskade anstoßen.

Methoden: Um unsere Hypothese zu prüfen, setzten wir „single-cell RNA-sequencing" (scRNA-seq) mit TCR-Sequenzierung (TCR-seq) von Gewebe ein, welches mittels minimal-invasiver Nadelbiopsie aus der Muskulatur von Patient:innen mit einer IBM in verschiedenen Krankheitsstadien entnommen wird. Als Kontrollgruppe dienen Patient:innen mit anderen IIM-Subtypen und nicht-inflammatorischen Myopathien. Durch die Datenintegration der TCR-Klonotypen mit den Transkriptionsprofilen der jeweiligen Immunzellen sowie dem Kontext des entnommenen Gewebes, ist es uns möglich, Aussagen hinsichtlich der T-Zell-Diversität bei IBM-Patient:innen treffen zu können und transkriptomische Aktivitätszustände verschiedenen Klonotypen zuzuordnen.

ZwischenErgebnisse: Wir konnten bei einer IBM-Patientin in frühem Krankheitsstadium einen T-Zell-Klonotypen feststellen, der etwa 21 % der in der Gewebeprobe enthaltenen T-Zellen mit erfasstem T-Zell-Rezeptor ausmacht (s. Abb. 1 C). Typischerweise wird bereits ab einem Anteil von 10 % von einer Hyperexpansion gesprochen, welcher durch diesen Klonotypen deutlich überschritten wird. Dieser damit in außergewöhnlichem Umfang hyperexpandierte T-Zell-Klon lässt sich auf transkriptomischer Ebene mehrheitlich zytotoxischen T-Zellen zuordnen, die eine hohe Interferon-γ-Expression aufweisen (s. Abb. 1 D). Diese Gesamtkonstellation legt die Vermutung nahe, dass es sich bei dem Klonotypen um einen IBM-assoziierten Immunzelltyp handelt.

Schlussfolgerungen: Unsere Studie untersucht erstmalig gezielt die transkriptomische Aktivität und Diversität klonaler T-Zell-Populationen bei Patient:innen mit einer IBM direkt in der Skelettmuskulatur. Die aktuellen Zwischenergebnisse unterstützen das Modell einer expandierten Population von Antigen-gerichteten zytotoxischen T-Zell Klonen bei der IBM in der frühen Krankheitsphase. Diese Erkenntnisse liefern erste Argumente für eine „Hit hard and early"-Strategie bei der IBM, mit dem Ziel spezifische T-Zell-Klonotypen mittels frühzeitiger und intensiver immunsupprimierender Therapieverfahren gezielt zu eliminieren.

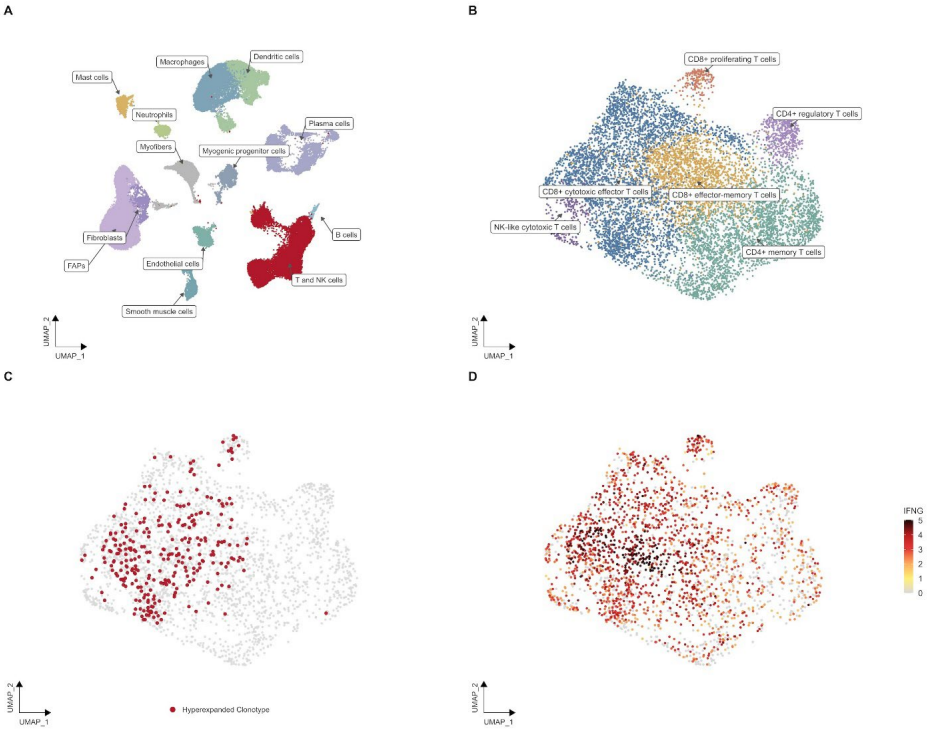


Abbildung 1 Visualisierung der Ergebnisse mittels Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) (A) UMAP des Gesamt-Zellatlasses (B) Subtypisierung der T-Zell-Population (C) Verteilung des hyperexpandierten T-Zell-Klons (D) Darstellung der Interferon-γ-Expression

DGN-HT-84

Eine propriozeptiv-fusimotorische Hypothese des Restless-Legs-Syndroms: mögliche periphere Mechanismen und überprüfbare Vorhersagen

Alexander Reinshagen[1]
[1]Klinik für Neurologie, SANA Kliniken Leipziger Land, Neurologie, Borna, Deutschland

Hintergrund: Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine häufige neurologische sensomotorische Störung, die durch unangenehme Empfindungen, vorwiegend in den Beinen, und einen Bewegungsdrang gekennzeichnet ist. Die Beschwerden treten typischerweise in Ruhe auf und werden durch Bewegung rasch gelindert. Etablierte pathophysiologische Modelle beziehen insbesondere Veränderungen der zerebralen Eisenhomöostase sowie dopaminerge, adenosinerge und spinale Mechanismen ein. Die charakteristische Verbindung von Ruheabhängigkeit, Bewegungsdrang, unmittelbarer Besserung durch Bewegung und bevorzugter anatomischer Verteilung der Beschwerden lässt sich daraus jedoch bislang nicht vollständig ableiten.
Ziel: Vorstellung und kritische Prüfung eines propriozeptiv-fusimotorischen Modells, nach dem veränderte Muskelspindelsignale innerhalb eines spinal verschalteten und zentral modulierten sensomotorischen Netzwerks zur Entstehung der RLS-Symptome beitragen.
Methode: Es erfolgte eine hypothesengeleitete narrative Literaturübersicht auf der Grundlage iterativer, über mehrere Jahre durchgeführter Literaturrecherchen. Befunde aus der RLS-Forschung sowie aus Neurophysiologie, Muskelspindelphysiologie, Entwicklungsbiologie und Genetik wurden kritisch daraufhin ausgewertet, inwieweit sie die vorgeschlagene Hypothese stützen, ihr widersprechen oder ihre Gültigkeit begrenzen.
Ergebnisse: Die zusammengeführten Befunde begründen die biologische Plausibilität eines peripheren propriozeptiven Beitrags zum RLS, erbringen hierfür jedoch keinen direkten Nachweis. Das Modell nimmt an, dass während längerer muskulärer Ruhe eine veränderte Mechanotransduktion oder Thixotropie intrafusaler Muskelfasern zu einer abnormen tonischen Signalgebung beitragen könnte. Besonders relevant erscheinen dabei sekundäre Afferenzen der Gruppe II aus statischen Nuclear-chain- und Bag_2-Fasern. Eine unzureichend regulierte Weiterleitung dieser Signale in spinalen sensomotorischen Schaltkreisen könnte sowohl unangenehme Empfindungen als auch den Bewegungsdrang begünstigen. Bewegung könnte diesen Zustand durch Aktivierung dynamischer propriozeptiver Signale, veränderte fusimotorische Kontrolle und einen mechanischen „Reset" intrafusaler Eigenschaften rasch unterbrechen. Genetische Befunde sind mit einer entwicklungsabhängigen Vulnerabilität sensomotorischer Netzwerke vereinbar, ohne eine spezifische Muskelspindelpathologie zu belegen. Periphere zirkadiane Mechanismen in Muskelzellen könnten zudem gemeinsam mit zentralen Rhythmen zur tageszeitlichen Symptomatik beitragen.
Schlussfolgerung: Die propriozeptiv-fusimotorische Hypothese ergänzt die vorwiegend zentral ausgerichteten RLS-Modelle um einen potenziellen peripheren Mechanismus und bietet eine zusammenhängende Erklärung für Ruheabhängigkeit, Bewegungsdrang und rasche Bewegungsbesserung. Direkte experimentelle Belege fehlen jedoch, insbesondere für eine veränderte Muskelspindelphysiologie, Gruppe-II-Afferenzaktivität oder intrafusale zirkadiane Modulation während der symptomatischen Ruhephase. Gezielte neurophysiologische und morphologische Untersuchungen sind erforderlich, um die Hypothese zu prüfen.

DGN-IN-97

Open-Label Extension Analysis Shows Potential Delay in Age at Loss of Ambulation in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Treated With Givinostat

David Gomez Andres[1], Valeria Sansone[2], Andrea Parodi[3], Odile Boespflug-Tanguy[4], Natalie Goedeker[5], Paolo Umberto Bettica[3], Tracey Willis[6], Eugenio Maria Mercuri[7]

[1]Hospital Universitario Vall De Hebron, Barcelona, Spain, [2]The NeMO Clinical Center, Neurorehabilitation Unit, Milan, Italy, [3]Italfarmaco S.p.A., Milan, Italy, [4]APHP and Université Paris Cité, Paris, France, [5]Washington University, St. Louis, United States, [6]The Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic Hospital NHS Foundation Trust, Oswestry, United Kingdom, [7]Catholic University and Nemo Pediatrico, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Pediatric Neurology Institute, Rome, Italy

Background: Givinostat is an oral histone deacetylase inhibitor that was investigated in the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EPIDYS trial (NCT02851797). In the 2021 interim analysis of an ongoing, single-arm, open-label extension (OLE) study of the long-term safety, tolerability, and efficacy of givinostat (NCT03373968), givinostat-treated patients showed a delay in median age at persistent loss of ambulation (LoA; ie, permanent inability to walk independently) compared with a matched, natural history corticosteroid-treated external control group.

Objectives: Givinostat is an oral histone deacetylase inhibitor that was investigated in the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EPIDYS trial (NCT02851797). In the 2021 interim analysis of an ongoing, single-arm, open-label extension (OLE) study of the long-term safety, tolerability, and efficacy of givinostat (NCT03373968), givinostat-treated patients showed a delay in median age at persistent loss of ambulation (LoA; ie, permanent inability to walk independently) compared with a matched, natural history corticosteroid-treated external control group.

Methods: The ongoing OLE study includes patients who completed a prior phase 2 givinostat study (NCT01761292) or EPIDYS (NCT02851797), as well as those who were screened but not randomized in EPIDYS. All patients who received ≥1 month of givinostat in combination with corticosteroids were included in the analyses. Median age at persistent LoA was calculated using Kaplan–Meier survival analysis in this population.

Results: Among the 225 patients analyzed, 78 experienced persistent LoA. The median (95% CI) age at persistent LoA was 17.3 (15.5-18.1) years.

Conclusions: This updated interim analysis evaluated LoA in patients with DMD with 2 additional years of data from the OLE. These updated OLE data suggest that givinostat consistently delays the onset of LoA in patients with DMD. Relative to published estimates from a meta-analysis reporting a median age at LoA of 11.0-13.4 years in patients treated with corticosteroids alone, the median age at persistent LoA with givinostat was 17.3 years, suggesting a delay in the loss of ambulation in patients treated with givinostat.

DGN-IN-112

Trajectory of Performance of Upper Limb in patients with Duchenne muscular dystrophy treated with givinostat relative to a modeled natural history cohort

John F. Brandsema[1], Jessica R. Marden[2], Jonathan Freimark[2], Katherine A. O'connor[3], Andrea Parodi[3], Elyse Swallow[2], Emma Billmyer[2], Michel Michaëls[4], Menno van der Holst[4], Saskia Houwen[5], Jame Signorovitch[2], Paolo Umberto Bettica[3], Erik H. Niks[4]

[1]Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, United States, [2]Analysis Group, Inc., Boston, United States, [3]Italfarmaco S.p.A., Milan, Italy, [4]Leiden University Medical Centre and Duchenne Centre Netherlands, Leiden, Netherlands, [5]Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands

Background: Givinostat, an oral histone deacetylase inhibitor, has been shown to slow disease progression on ambulatory endpoints in boys aged ≥6 years with Duchenne muscular dystrophy (DMD) in the phase 3 EPIDYS trial and ongoing open-label extension (OLE).

Objectives: The Performance of Upper Limb 2.0 (PUL 2.0) was assessed to determine upper limb function, a clinically meaningful domain that declines despite standard of care.

Methods: This analysis compared observed changes from index in PUL 2.0 total score in givinostat-treated boys with their modeled counterfactual trajectories representing change in PUL 2.0 based on natural history. Index date was defined as the date of the first visit after givinostat initiation with a PUL entry score of 1-5 and an available PUL 2.0 total score; a month 12 or 24 PUL 2.0 score was also required. The OLE includes patients previously enrolled in phase 2 or 3 studies; all patients received givinostat in the OLE, regardless of prior treatment assignment.

Results: A validated prediction model based on the Dutch national DMD registry was applied using average index characteristics (PUL 2.0 score, ambulatory status, age) of eligible patients on intermittent steroids to predict PUL 2.0 changes over time. Of 207 enrolled OLE patients, 115 (mean [SD] age, 12.6 [2.6] years) were evaluable at month 12, and 96 (12.5 [2.6] years) at month 24. Observed mean (95% CI) changes in PUL 2.0 were –0.78 (–1.58, 0.01) at month 12 and –2.26 (–3.11, –1.41) at month 24, vs predicted counterfactual declines of –4.57 (–5.63, –3.52) and –8.55 (–10.33, –6.77), respectively. Predicted PUL 2.0 scores were lower than observed scores by 3.79 (2.47, 5.11; $p<0.001$) at month 12 and 6.29 (4.31, 8.26; $p<0.001$) at month 24.

Conclusions: Givinostat treatment was associated with a slower rate of decline in upper limb function than predicted counterfactual trajectories based on natural history. Underlying differences in patients from the Dutch registry and givinostat-treated patients, such as steroid regimen, may contribute to the results.

DGN-IN-113

Long-Term Safety of Givinostat in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: Interim Results From an Open-Label Extension Study

Arshan Perera[1], John F. Brandsema[2], Gyula Acsadi[3], Federica Alessi[4], Paolo Umberto Bettica[4], Odile Boespflug-Tanguy[5], Michela Guglieri[6], Erika Finanger[7]

[1]ITF Pharma GmbH, München, Deutschland, [2]Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States, [3]Connecticut Children's Medical Center, Farmington, United States, [4]Italfarmaco S.p.A., Milan, Italy, [5]APHP and Université Paris Cité, Paris, France, [6]Newcastle University and Newcastle Hospital NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom, [7]Shriners Hospital for Children, Portland, United States

Background: The safety and efficacy of givinostat were evaluated in the phase 3 EPIDYS study (NCT02851797). An ongoing open-label extension (OLE) is evaluating the long-term safety, tolerability, and efficacy of givinostat in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) who completed, or were screened but not randomized, in prior givinostat studies (NCT03373968).

Objectives: This interim analysis aimed to characterize the safety data observed to date in the OLE.

Results: As of the December 31, 2023 data cutoff, 207 patients have enrolled: givinostat (n=119; mean [SD] age: 11.6 [2.1] y), received placebo in prior study (delayed givinostat: n=58; 11.5 [2.1] y), and not included in prior study (naïve givinostat: n=30; 10.5 [2.3] y) groups. All patients received weight-based givinostat and corticosteroids. Safety data were evaluated for patients who received ≥1 dose of givinostat. The mean (SD) duration of givinostat exposure was 1256.0 (522.9), 1134.9 (346.4), and 1073.7 (260.2) days in the givinostat, delayed givinostat, and naïve givinostat groups, respectively. Overall, 98.1% of patients reported ≥1 treatment-emergent adverse event (TEAE; 2793 events), with similar incidence among groups. Most TEAEs were mild (2294 events) or moderate (445 events).

Among TEAEs reported in ≥10% of the overall population, diarrhea occurred more often in the delayed givinostat (36.2%) and naïve givinostat (36.7%) groups compared with the givinostat group (27.7%). More falls were reported by the givinostat (31.9%) and naïve givinostat (33.3%) groups compared with delayed givinostat (10.3%). Reports of thrombocytopenia were higher in the delayed givinostat (24.1%) compared with the givinostat (14.3%) and naïve givinostat (13.3%) groups.

The givinostat group reported pyrexia (29.4%), increased blood triglycerides (18.5%), and decreased platelet count (12.6%); corresponding rates in the delayed givinostat group were 24.1%, 19.0%, and 19.0%, and in the naïve givinostat group were 13.3%, 40.0%, and 10.0%. Decreased platelets and increased triglycerides (first 2 to 4 weeks of treatment) were followed by stabilization in the delayed and naïve givinostat groups; levels remained stable for the givinostat group.

Conclusions: These results align with the known safety profile of givinostat. Early decreases in platelets and increases in triglycerides, consistent with treatment initiation, stabilized over time. No new safety signals emerged in patients continuing givinostat.

DGN-IN-115

Impact of baseline characteristics on apitegromab efficacy in patients with spinal muscular atrophy

Eugenio M. Mercuri[1], Laurent Servais[2,3], Sabrina W. Yum[4], Heike Kölbel[5], Astrid Pechmann[6], Giovanni Baranello[7,8], Mariacristina Scoto[8], Anne-Marie Childs[9], Randal Richardson[10], Astrid Blaschek[11], Thomas Brown[12], Mouhamed Gueye[12], Guolin Zhao[12], Giridhar S. Tirucherai[12], Jing L. Marantz[12]

[1]Centro Clinico Nemo, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; Neuropsichiatria Infantile Paediatric Neurology Unit, Catholic University, Rome, Italy, [2]Department of Paediatrics, MDUK Oxford Neuromuscular Centre and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, [3]Department of Paediatrics, Neuromuscular Reference Centre, University Hospital of Liège, Liège, Belgium, [4]Departments of Pediatrics and Neurology, The Children's Hospital of Philadelphia and the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, United States, [5]Department of Pediatric Neurology, Centre for Neuromuscular Disorders, University Hospital Essen, Essen, Germany, [6]Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center-University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany, [7]University College London, London, United Kingdom, [8]Dubowitz Neuromuscular Centre, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital; NIHR Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, London, United Kingdom, [9]Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, United Kingdom, [10]Pediatric Neurology, Gillette Children's Specialty Healthcare, St Paul, United States, [11]Division of Neuromuscular Diseases, Clinical Neurophysiology, and Neuroimmunology; Department of Pediatric Neurology, Developmental Medicine, and Social Pediatrics, Integrated Social Pediatric Center at the Dr. von Hauner Children's Hospital Munich University Center for Children with Medical and Developmental Complexity, Ludwig-Maximilans-University, Munich, Germany, [12]Scholar Rock, Cambridge, United States

Background: Spinal muscular atrophy (SMA) is a neuromuscular disease characterized by irreversible motor neuron degeneration and progressive skeletal muscle atrophy and weakness. Many patients on survival motor neuron (SMN)-targeted treatment have significant remaining unmet needs, and due to the nature of SMA the improvement seen may attenuate over time.

To address these unmet needs, muscle-targeted treatments are under development in clinical trials. Apitegromab is an investigational monoclonal antibody that selectively inhibits activation of myostatin, a negative regulator of muscle growth, leading to increased muscle mass and improved motor function.

Aim: Here we present clinical evidence supporting the efficacy of apitegromab across broad populations of patients living with SMA.

Methods: Baseline concentrations of latent myostatin, the therapeutic target for apitegromab, were assessed for all study participants. Target engagement and clinical efficacy of apitegromab were analyzed across baseline characteristics, including latent myostatin concentration, motor function status as assessed by the Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSE) scale, and age, using data from the Phase 3 SAPPHIRE (NCT05156320) study with supportive data from the Phase 2 TOPAZ (NCT03921528) study.

Results: At baseline, latent myostatin concentrations were measurable for all patients with SMA enrolled in SAPPHIRE (N=188; nonambulatory, aged 2-21 years), and were generally similar regardless of disease severity, as determined by HFMSE score, or age group (2-12 vs 13-21 years). To assess results across disease severity, study participants were separated into tertiles of baseline latent myostatin concentration (as latent myostatin is produced by and mainly resides in skeletal muscle, its concentration can serve as an approximation of muscle mass).

Total latent myostatin, a reliable pharmacodynamic marker, increased following apitegromab administration through 52 weeks in all baseline latent myostatin tertiles, indicating effective target engagement across groups. Least squares mean (LSM) changes from baseline to week 52 in HFMSE score mirrored the pharmacodynamic effect, favoring apitegromab vs placebo regardless of baseline latent myostatin tertile, with LSM differences (95% CI) of 1.2 (-0.86, 3.20), 2.5 (-0.29, 5.21), and 1.5 (-1.01, 3.96) points.

Similarly, changes from baseline in motor function favored apitegromab vs placebo across all baseline HFMSE score tertiles. Furthermore, effective target engagement was observed in ambulatory patients with SMA enrolled in TOPAZ (n=12). Over the course of 4 years, increases in total latent myostatin concentration were sustained and associated with functional stability on the Revised Hammersmith Scale, with a mean (95% CI) change from baseline of -0.2 (-4.3, 3.9) points. In SAPPHIRE, effective target engagement was also observed across age groups. Changes from baseline to week 52 in motor function as assessed by the HFMSE favored apitegromab across age groups; LSM differences (95% CI) vs placebo were 1.8 (0.3, 3.32) and 1.8 (-1.06, 4.57) points for the 2-12- and 13-21-year-old age groups, respectively.
Conclusions: Clinical studies demonstrated consistent evidence of measurable therapeutic target as well as effective target engagement and motor function benefit with apitegromab across the SMA disease spectrum. These results demonstrate that apitegromab efficacy is broadly applicable across all patients living with SMA, regardless of disease severity or age.

DGN-IN-162

Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec (OAV101) for Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Extended 64-Week Outcomes from the Phase 3 STEER Study

Crystal M. Proud[1], Richard S. Finkel[2], Jo M. Wilmshurst[3], Oranee Sanmaneechai[4,5], Sheffali Gulati[6], Hui Xiong[7,8], Stacey Kiat Hong Tay[9], Ratna Dua Puri[10], Neelu Desai[11], Li Liu[12], Xufeng Luo[13], Ahmad Rithauddin Mohamed[14], Daniel Alvarez-Amado[15], Anna W. Lee[16], Gemma Williams[17], Roberto Bernardo Escudero[16], Rutvick Parlikar[18], Nicolas Ballarini[19], Dũng Chí Vũ[20,21]

[1]Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, VA, United States, [2]Center for Experimental Neurotherapeutics, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, United States, [3]Red Cross War Memorial Children's Hospital, University of Cape Town, Cape Town, South Africa, [4]Division of Neurology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, [5]Center of Research Excellent in Neuromuscular Disease, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, [6]Centre of Excellence & Advanced Research for Childhood Neurodevelopmental Disorders & Child Neurology Division, Department of Pediatrics, AIIMS, New Delhi, India, [7]Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing, China, [8]Department of Neurology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing, China, [9]Division of Paediatric Neurology, Department of Paediatrics, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore, [10]Institute of Medical Genetics and Genomics, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India, [11]P.D. Hinduja National Hospital and Medical Research Centre, Mumbai, India, [12]Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, China, [13]West China Second University Hospital, Sichuan, China, [14]Hospital Tunku Azizah Paediatric Department, Kuala Lumpur, Malaysia, [15]Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico, [16]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, United States, [17]Novartis Pharmaceuticals, London, United Kingdom, [18]Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad, India, [19]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, [20]Center for Genetics, Molecular Therapy, Metabolism and Endocrinology, Department of Clinical Genetics/Genomics and Molecular Therapy, Vietnam National Children's Hospital, Hanoi, Viet Nam, [21]Department of Molecular Biology and Genetics/Genomics in Medicine, Faculty of Basic Science in Medicine and Pharmacy; Department of Pediatrics, University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi, Viet Nam

Background: STEER (NCT05089656) was a phase 3, multicenter, randomized, sham-controlled, double-blind study evaluating the efficacy and safety of single-dose intrathecal (IT) OAV101 in treatment-naive, sitting and never-ambulatory patients with SMA aged 2 to <18 years.
Objectives: The primary objective—comparing OAV101 IT vs sham in change from baseline in HFMSE through Week 52—was met, with OAV101 IT demonstrating a statistically significant, clinically meaningful increase in HFMSE compared with sham. Eligible patients completing the 52-week comparative phase entered a second part with 3 additional months of follow-up.

Results: Patients were randomized to OAV101 IT or sham and followed through Week 52. From Week 52 + 1 day to Week 64, sham-treated patients switched to OAV101 IT, and those initially treated with OAV101 IT received sham. This analysis reports efficacy outcomes for patients who received OAV101 IT in the first part, with HFMSE and RULM changes from baseline evaluated through Week 64. Cumulative safety was assessed for all patients who received OAV101 IT. A total of 126 patients received study treatment (n=75 OAV101 IT; n=51 sham) during the first part of the study. Of the 75 OAV101 IT-treated patients, 67 continued into the second part; 46 of 51 sham patients entered the second part and received OAV101 IT.

During the combined follow-up period of 15-months post-treatment, mean HFMSE scores continued to increase, demonstrating sustained and progressive motor function gains without other SMN-targeted therapy. Least-squares mean (LSM) HFMSE changes from baseline were 2.41 (95% CI: 1.54–3.27) at Week 52 and 2.75 (95% CI: 1.61–3.88) at Week 64. LSM change from baseline in RULM increased from 2.47 (95% CI: 1.72–3.21) at Week 52 to 2.93 (95% CI: 2.04–3.81) at Week 64. The most common AEs among all OAV101 IT–treated patients (n=121) were upper respiratory tract infection (28.1%), pyrexia (19.8%), and vomiting (18.2%). AEs of special interest included hepatotoxicity (8.3%), transient thrombocytopenia (7.4%), and signs/symptoms that may be suggestive of dorsal root ganglia toxicity (2.5%). Transaminase elevations were generally mild and transient, with no Hy's law cases.

Conclusions: Patients receiving OAV101 IT in STEER demonstrated continued motor improvement through Week 64. The cumulative safety profile of OAV101 IT through Week 64 was consistent with the comparative phase of the study, with no new safety signals identified.

DGN-IN-165

Intravenous and Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec for Presymptomatic and Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): Long-Term Follow-Up

Basil Darras[1], Michelle A. Farrar[2,3], Eugenio M. Mercuri[4], Kevin A. Strauss[5], John W Day[6], Yin-Hsiu Chien[7], Riccardo Masson[8], Roberto Bernardo Escudero[9], Iulian Alecu[10], Nigel Dodd[10], Lesa Mehl[11], Anne M. Connolly[12,13]

[1]Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States, [2]Department of Neurology, Sydney Children's Hospital Network, Sydney, NSW, Australia, [3]School of Clinical Medicine, UNSW Medicine and Health, UNSW Sydney, Sydney, NSW, Australia, [4]Department of Paediatric Neurology and Nemo Clinical Centre, Catholic University, Rome, Italy, [5]Plowshare Therapies LLC, Lancaster, PA, United States, [6]Department of Neurology, Stanford University Medical Center, Stanford, CA, United States, [7]National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan, [8]Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy, [9]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, United States, [10]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, [11]Biomedical Research, Novartis, Cambridge, MA, United States, [12]Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, United States, [13]The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH, United States

Background: In clinical trials, onasemnogene abeparvovec (OA) safety and efficacy were demonstrated following intravenous (IV) or intrathecal (IT) infusion. The LT-002 study evaluates long-term safety and efficacy of IV and IT OA.

Objectives: Long-term safety was assessed by medical history/record review, serious adverse events (SAEs) and adverse events of special interest (AESI), physical/laboratory evaluations, and pulmonary/cardiac analyses. Efficacy was assessed by developmental motor milestones and change from baseline in HFMSE.

Results: As of June 30, 2025, 86 patients (IV, n=68; IT, n=18) were enrolled (mean [range] follow-up: IV, 6.3 [2.8–7.7] and IT, 5.7 [2.9–7.4] years). 82 patients (95.3%) were alive without permanent ventilation. In the symptomatic IV cohort, three patients required permanent ventilation and one patient died (57 months post-infusion; cause unknown; considered to be unrelated). Most frequently reported AE (>10%) was pneumonia. AESI included hepatotoxicity (n=2), new incidence of neurologic disorders (n=6; tremor, balance disorder, hypotonia, seizure, migraine), and new incidence of autoimmune

disorders (n=1; seasonal allergy). None were considered related to OA or relatedness was not reported. New motor milestones were achieved in LT-002 (presymptomatic IV, n=6 [23.1%]; symptomatic IV, n=22 [53.7%]; IT, n=7 [38.9%]). Mean improvements from baseline HFMSE were 9.1 (range −5 to 36) points in the IV cohort and 5.7 (range −5 to 34) points in the IT cohort. No patient required invasive ventilatory support; most did not require any ventilatory support as of last visit (presymptomatic IV, 96.2%; symptomatic IV, 48.8%; IT, 83.3%). Most patients did not require feeding support at data cutoff (presymptomatic IV, 96.2%; symptomatic IV, 78.0%; IT, 100%).

Conclusions: OA demonstrated efficacy, with no new safety signals for presymptomatic and symptomatic patients with SMA, for up to 7.7 and 7.4 years post-dose in the IV and IT cohorts, respectively.

DGN-IN-199

Long-Term Safety and Tolerability of Del-Desiran in Myotonic Dystrophy Type 1: Final Results From MARINA-OLE™

Nicholas E Johnson[1], Johanna Hamel[2], Sub Subramony[3], Payam Soltanzadeh[4], Jeffrey Statland[5], Miriam Freimer[6], Dianna Quan[7], Sara Vaziri[8], Brad McEvoy[8], Marcie Fowler[8], Elizabeth J. Ackermann[8], Antonia Davidson[8]
[1]Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, United States, [2]University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, United States, [3]University of Florida, Gainesville, FL, United States, [4]University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, United States, [5]University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, United States, [6]The Ohio State University, Columbus, OH, United States, [7]University of Colorado Anschutz, Aurora, CO, United States, [8]Avidity Biosciences, A Novartis Company, San Diego, CA, United States

Background: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a rare, progressive neuromuscular disorder caused by *DMPK* mutations, leading to toxic mRNA accumulation, muscle dysfunction, and reduced life expectancy. *Delpacibart etedesiran* (*del-desiran*; AOC 1001) is an investigational antibody oligonucleotide conjugate comprised of a monoclonal antibody targeting transferrin receptor 1 for muscle delivery and an siRNA that induces degradation of DMPK mRNA to treat the underlying cause of DM1.

Methods: MARINA-OLE™ was a phase 2, open-label extension study assessing long-term safety and tolerability of *del-desiran* in adults with DM1, with follow-up extending to 37 months. Participants received *del-desiran* at either 2 or 4 mg/kg every 13 weeks and later transitioned to 4 mg/kg every 8 weeks, consistent with the phase 3 trial regimen. All participants completed approximately 1 year on this regimen.

Results: 37 participants received *del-desiran*, 101.3 patient-years of cumulative exposure with 506 infusions. Most treatment-emergent adverse events (TEAEs) were mild/moderate. No severe or serious TEAEs were treatment-related, and none led to treatment discontinuation or death. Laboratory values, including hematology parameters, were stable over time.

Conclusions: *Del-desiran* showed favorable long-term safety and tolerability in adults with DM1. These data represent the longest safety results for a DMPK-targeted therapy and highlight potential of *del-desiran* to drive a new treatment paradigm for DM1.

DGN-IN-200

Del-zota treatment is associated with near normalization of CK levels and improvements in key functional outcomes at 1 year in participants with DMD44

Craig McDonald[1], Diana Castro[2], Jamie Eskuri[3], Kevin Flanigan[4], Stephen Chrzanowski[5], Chamindra G. Laverty[6], Han C. Phan[7], Edward C. Smith[8], Ana Carolina Tesi Rocha[9], Aravindhan Veerapandiyan[10], Brenda Wong[5], Jame Signorovitch[11], Gautam Sajeev[11], Yvonne Tami[12], Tara Carmack[12], Carmen Castrillo[12], Julie Coats[12], Elizabeth J. Ackermann[12]

[1]University of California Davis Health, Sacramento, CA, United States, [2]Neurology Rare Disease Center, Denton, TX, United States, [3]Gillette Children's Specialty Healthcare, Saint Paul, MN, United States, [4]Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, United States, [5]UMass Chan Medical School, Worcester, MA, United States, [6]University of California San Diego, San Diego, CA, United States, [7]Rare Disease Research, Atlanta, GA, United States, [8]Rare Disease Research, Hillsborough, NC, United States, [9]Stanford Medicine Children's Health, Palo Alto, CA, United States, [10]Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR, United States, [11]Analysis Group, Boston, MA, United States, [12]Avidity Biosciences, A Novartis Company, San Diego, CA, United States

Background: Duchenne muscular dystrophy (DMD) arises from pathogenic variants in the dystrophin gene. *Delpacibart zotadirsen* (*del-zota*), is an antibody-oligonucleotide conjugate (AOC™) comprised of an anti-transferrin receptor 1 (TfR1) antibody conjugated to exon 44-skipping phosphorodiamidate morpholino oligonucleotides.

Methods: *Del-zota* is designed to restore the dystrophin reading frame and produce a shorter but functional dystrophin protein in individuals with DMD with mutations amenable to exon 44 skipping Part B of the Phase 1/2 EXPLORE44® trial (NCT05670730) was a R, PL, DB study that assessed safety, tolerability, pharmacokinetics, and exon skipping efficacy of multiple-ascending doses of *del-zota.* EXPLORE44-OLE™ (NCT06244082) is an ongoing open label extension study evaluating the long-term safety and efficacy of *del-zota* in participants that completed EXPLORE44® and *de novo*-enrolled participants.

Here, we present one-year change from baseline in serum creatine kinase (CK, a biomarker of muscle damage) and functional outcomes with *del-zota* relative to DMD44 external natural history comparators (PRO-DMD-01 database and Brogna et al. 2023).

Results: Forty-two ambulatory (n=28) and non-ambulatory (n=14) boys aged 7–27 years with DMD44 were enrolled across EXPLORE44® and EXPLORE44-OL™. All ongoing participants have received ~1 year of cumulative *del-zota* treatment. Median serum CK levels remained near the upper limit of normal over the 1-year period.

Conclusions: *Del-zota* treatment is associated with improvements in key functional outcomes at 1 year compared to natural history data. *Del-zota* produced acceptable safety and tolerability results. Earlier analyses in a subset of participants demonstrated reductions in CK and improvements in key measures of function. One year follow-up in the full cohort, including prior placebo-treated (from EXPLORE44®) and newly enrolled participants (from EXPLORE44-OL™) confirms and extends these findings.

DGN-WP-18

Alzheimer's Biomarkers in CSF as Indicators of functional status and response to tofersen therapy in ALS

Felicitas Eberle[1], Sarah Bernsen[1], Rachel Fabian[1], Catherine Widmann[1], Patrick Weydt[1], Sergio Castro-Gomez[1]
[1]Center for Neurology, University Hospital Bonn, University of Bonn, Clinic of Parkinson, Sleep and Movement Disorders, Bonn, Germany

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder primarily affecting motor neurons, yet cognitive impairment is increasingly recognized as part of the disease spectrum. Cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers such as β-amyloid peptides (Aβ40, Aβ42), tau proteins, and neurofilaments are well-established in Alzheimer's disease (AD). Emerging evidence indicates that AD-related biomarker alterations may also occur in ALS, but their clinical relevance remains uncertain.
Objectives: To investigate the diagnostic and prognostic significance of AD-related CSF biomarkers in ALS and their relation to clinical and cognitive features, as well as to therapeutic response in a subset of patients undergoing tofersen treatment.
Question: Do AD-associated CSF biomarkers (Aβ40, Aβ42, t-Tau, pTau181) provide diagnostic or prognostic information in ALS, and how do they change over time, particularly under antisense therapy?
Methods: We retrospectively analyzed clinical and CSF biomarker data from patients evaluated at the Center of Neurology, University Hospital Bonn, including cohorts with ALS, AD, Huntington's disease (HD), and other disease controls. Measurements included Aβ40, Aβ42, total tau (t-Tau), phosphorylated tau181 (pTau181), and phosphorylated neurofilament heavy chain (pNfH), along with relevant serum parameters. Longitudinal CSF data across one year were additionally available for three ALS patients receiving tofersen therapy.
Results: AD-related CSF biomarkers showed no diagnostic value for differentiating ALS from other neurodegenerative disorders. However, Aβ40, Aβ42, and pTau181 concentrations correlated positively with the ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R) and serum creatine kinase MB (CK-MB) levels. A higher Aβ42/40 ratio was associated with better memory performance on the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). In tofersen-treated patients, AD-related biomarkers exhibited a gradual decline during follow-up.
Conclusions: In ALS, CSF AD-associated biomarkers appear to reflect a more preserved functional and cognitive status rather than diagnostic disease specificity. Their parallel decline during tofersen therapy in longitudinal cases supports further prospective investigation of these molecules as exploratory indicators of therapeutic response.

DGN-WP-28

Altersabhängige Unterschiede neuromuskulärer Sonographieparameter gesunder Erwachsener ohne Sarkopenie

Anna-Lena John[1], Stefanie Glaubitz[1], Stefanie Meyer[1], Rachel Zeng[1], Nicolas Schmitt[2,3], Jana Zschüntzsch[1], Benedikt Büttner[4], Ilko Maier[1]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland, [2]TU Dresden, Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik, Dresden, Deutschland, [3]Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Smart Technologies für die Tumortherapie, Dresden, Deutschland, [4]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Anästhesiologie, Klinik für Anästhesiologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die Nerven- und Muskelsonographie (nmUS) gewinnt in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Zur Abgrenzung krankheitsspezifischer Veränderungen von physiologischen alters- und geschlechtsabhängigen Veränderungen sind Referenzwerte gesunder Personen notwendig.

Ziele: Etablierung alters- und geschlechtsspezifischer Normwerte für standardisierte nmUS-Parameter der Muskulatur und peripherer Nerven, einschließlich Muskel- und Nervenechogenität, sowie Nervenquerschnittsflächen (CSA).

Fragestellung: Unterscheiden sich etablierte nmUS-basierte Parameter signifikant zwischen gesunden Erwachsenen <65- und ≥65-Jahren?

Methoden: 189 muskel- und nervengesunde Erwachsene wurden mittels standardisiertem nmUS-Protokolls untersucht und Grauwerte von 26 Extremitäten-, Rumpf-, Schluck- und Kaumuskeln sowie CSA von 9 Hals- und Extremitätennerven bestimmt. Personen mit Hinweis auf Sarkopenie (SARC-F ≥4 Pkt.) wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Alle dargestellten Muskeln zeigten bei ≥65-jährigen (n=46) eine erhöhte Echogenität im Vergleich zur jüngeren Kohorte (n=143), mit insbesondere signifikanten Unterschieden im Bereich der Rumpfmuskulatur (Tab. 1). Die größte Differenz der mittleren Grauwerte fand sich auf Höhe der Brustwirbelsäule (MW±SD: <65: 27.3±12.8 vs. ≥65: 42.9±13.2, p<0.001).

Nervensonographisch ergaben sich gemischte Befunde bezüglich der Grauwerte der Nerven der oberen und unteren Extremitäten, mit niedrigeren Grauwerten für den N. ulnaris (24.6±11.1 vs. 29.0±10.3, p=0.017) und N. tibialis (58.3±14.7 vs. 66.3±12.6, p<0.001) sowie höheren Grauwerten für den N. medianus (88.0±13.1 vs. 80.8±14.8, p=0.004) und N. suralis (64.0±15.4 vs. 53.9±16.1, p<0.001) in der jüngeren Kohorte. Bei den Querschnittsflächen zeigte sich ebenfalls kein eindeutiger konsistenter Unterschied (Tab. 2).

Schlussfolgerungen: Bei sarkopeniefreien, gesunden Erwachsenen zeigen sich konsistente, altersabhängige Unterschiede der Muskelechogenität. Demgegenüber weisem Nervenparameter, einschließlich Echogenität und CSA, keine einheitlichen altersassoziierten Veränderungen, sondern nerven- und lokalisationsspezifische Muster auf. Die Daten unterstreichen die Relevanz der Berücksichtigung von physiologischen Alterungsprozessen, insbesondere bei der sonographischen Beurteilung der Echogenität der Muskulatur. Geplant ist eine zusammenfassende Darstellung der untersuchten Kohorte mit Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, BMI, Körpergröße und Körpergewicht.

Muskel	Gesamt MW (SD)	<65-Jahre MW (SD)	≥65-Jahre MW (SD)	p-Wert	Diff MW <65 - ≥65 Jahre
M. deltoideus	50.6 (7.4)	48.9 (7.3)	56.2 (4.4)	p<0.001	7.3
M. flexor digitorum profundus	43.3 (10.0)	40.3 (9.1)	52.7 (5.9)	p<0.001	12.4
Brustwirbelsäule	31.0 (14.5)	27.3 (12.8)	42.9 (13.2)	p<0.001	15.6
M. semitendinosus	54.6 (6.0)	53.5 (6.2)	58.2 (3.0)	p<0.001	4.7

Tab. 1: Übersicht ausgewählter Muskeln (Grauwerte [relative Einheiten], MW Mittelwert, SD Standardabweichung, p-Wert; Differenz (Diff.) der Mittelwerte zwischen <65- und ≥65-jährigen).

Nerven (Schallkopf-position)	Grauwerte Gesamt MW (SD)	Grauwerte <65-Jahre MW (SD)	Grauwerte ≥65-Jahre MW (SD)	p-Wert	CSA Gesamt MW (SD)	CSA <65-Jahre MW (SD)	CSA ≥65-Jahre MW (SD)	p-Wert
N. medianus (Mitte Unterarm)	86.2 (13.9)	88.0 (13.1)	80.8 (14.8)	0.004	5.7 (1.4)	5.8 (1.4)	5.6 (1.4)	n.s.
N. ulnaris (Sulcus nervi ulnaris)	25.7 (11.1)	24.6 (11.1)	29.0 (10.3)	0.017	6.5 (1.7)	6.3 (1.6)	7.1 (2.1)	0.028
N. radialis (Sulcus bicipitalis lateralis)	84.1 (16.7)	84.6 (16.5)	82.6 (17.5)	n.s.	3.6 (1.0)	3.7 (1.0)	3.3 (0.8)	0.007
N. suralis (distales Unterschenkeldrittel, epifaszial)	61.5 (16.1)	64.0 (15.4)	53.9 (16.1)	<0.001	1.5 (0.4)	1.5 (0.4)	1.5 (0.4)	n.s.
N. tibialis (Tarsaltunnel)	60.2 (14.6)	58.3 (14.7)	66.3 (12.6)	<0.001	8.6 (2.2)	8.5 (2.3)	9.1 (1.8)	n.s.

Tab. 2: Übersicht ausgewählter Nerven (Grauwerte [relative Einheiten], mittlere CSA [mm²], MW, SD, p-Wert, n.s. nicht signifikant).

DGN-WP-65

Systemische Veränderungen der Immunantwort bei Myotoner Dystrophie Typ 1 und 2: Ergebnisse einer Blut-Immunprofilanalyse

Nicolina Südkamp[1,2], Christopher Nelke[1,2], Alice De Lorenzo[1], Tobias Ruck[1,2], Ingo Schmitz[3], Felix Kleefeld[1,2], Carlos Plaza Sirvent[3]

[1]Ruhr-Universität Bochum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil, Heimer-Institut für Muskelforschung, Bochum, Deutschland, [3]Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Molekulare Immunologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Myotonen Dystrophien Typ 1 und 2 (DM1/2) werden zu den hereditären neuromuskulären Erkrankungen gezählt. Sie betreffen als Multisystemerkrankungen weitere Organsysteme. Neben kardialen und endokrinologischen Manifestationen sind auch kognitive Einschränkungen, okuläre Veränderungen und ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen beschrieben. Mehrere Studien haben nahegelegt, dass Personen mit DM2 ein erhöhtes Risiko haben, Autoimmunerkrankungen zu entwickeln [1,2]. Anhand einer Transkriptomanalyse des Blutes konnten kürzlich veränderte Immun- und Entzündungssignaturen bei der DM1 nachgewiesen werden [3]. Insgesamt sind Veränderungen der Immunantwort in der Pathogenese der Myotonen Dystrophie jedoch noch unzureichend erforscht.
Ziele und Fragestellung: Ziel dieser Studie ist es, systemische Veränderungen im Immunprofil bei Patient:innen mit DM1 und DM2 zu erfassen und untereinander, sowie mit einer gesunden Kontrollkohorte zu vergleichen, um Informationen über eine mögliche immunologische Beteiligung an der Pathogenese der Erkrankungen zu gewinnen.
Methoden: Es wurden Blutproben von Patient:innen mit genetisch gesicherter DM1 (n=14) und DM2 (n=8) sowie von gesunden Kontrollen (n=30, alters- und geschlechts-gematcht) gesammelt. Die Leukozyten wurden mit einem Panel aus 15 Antikörpern mit Lebend/Tod-Kontrolle gefärbt, um den Aktivierungsstatus von T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen, regulatorischen T-Zellen, B-Zellen und zirkulierenden follikulären T-Helferzellen zu analysieren. Insgesamt wurden mithilfe dieser Durchflusszytometrie-Gating-Strategie 40 verschiedene Immunzellpopulationen identifiziert.
Ergebnisse: Es zeigten sich bei der DM2 eine Erniedrigung der naiven regulatorischen T-Zellen (p=0.002) und der naiven CD8 T-Zellen (p=0.02, Abb. 1). Bei der DM1 (p=0.001) und DM2 (p=0.01) konnte eine Erniedrigung der B-Zellen nachgewiesen werden. Diese ging bei der DM1 mit einer Reduktion der naiven (p<0.0001) und einer Erhöhung der Memory-switch B-Zellen (p=0.0003) einher (Abb. 2).

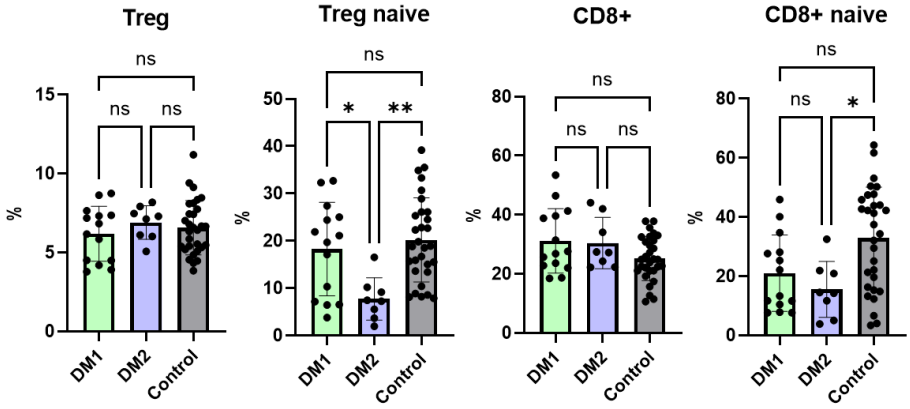


Abb. 1. Erniedrigung der naiven regulatorischen T-Zellen (Treg) und CD8⁺ T-Zellen bei unverändertem Gesamtanteil der regulatorischen T-Zellen und der CD8⁺ T-Zellen bei der DM2.

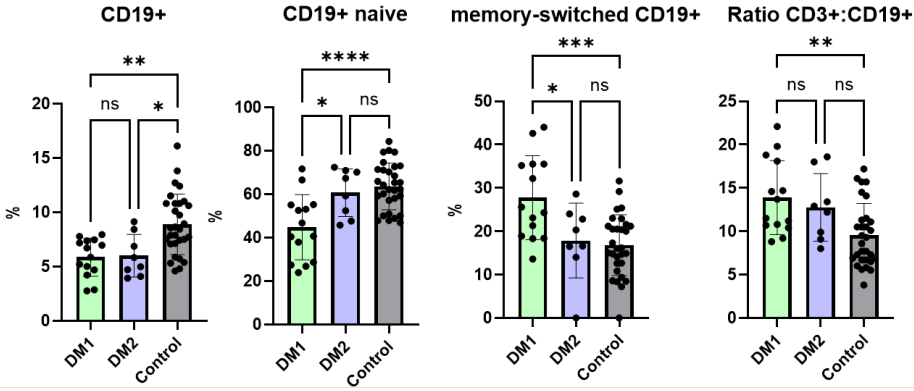


Abb. 2. Erniedrigung der B-Zellen (CD19+) bei der DM1 und DM2 sowie Reduktion der naiven und Erhöhung der Memory-switch B-Zellen bei relativer T-Zell-Dominanz bei der DM1.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend sahen wir bei der DM2 eine Verschiebung im T-Zellkompartiment und bei der DM1 im B-Zellkompartiment. Die Abnahme von CD19⁺-Zellen, insbesondere der naiven B-Zellen bei gleichzeitigem Anstieg von Memory-switched B-Zellen, bei der DM1 kann auf eine verminderte Neubildung oder periphere Erschöpfung des B-Zell-Pools hindeuten.

Insgesamt fanden sich im Immunprofil von Patient:innen mit DM1 und DM2 Veränderungen, die auf eine veränderte oder dysregulierte Immunantwort hindeuten, die sich jedoch zwischen den Erkrankungen unterscheiden.

Referenzen:

1. Peric S, Zlatar J, Nikolic L, Ivanovic V, Pesovic J, Petrovic Djordjevic I, et al. Autoimmune Diseases in Patients With Myotonic Dystrophy Type 2. Front Neurol 2022;13. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.932883.

2. Tieleman AA, Broeder AA den, Logt A-E van de, Engelen BGM van. Strong association between myotonic dystrophy type 2 and autoimmune diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:1293–5. https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.156562.
3. Nieuwenhuis S, Widomska J, Blom P, 't Hoen P-BAC, van Engelen BGM, Glennon JC. Blood Transcriptome Profiling Links Immunity to Disease Severity in Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). Int J Mol Sci 2022;23:3081. https://doi.org/10.3390/ijms23063081.

DGN-WP-90

Retrospektive Analyse von Patient*innen mit Motoneuronenerkrankungen (MND) am Universitätsklinikum Düsseldorf (2020-2024): Eine Grundlage zur Evaluation der Etablierung eines spezialisierten Zentrums

Enver Celik[1], Annemarie Hübers[1], Rebecca Jöbges[1]
[1]*Universitätsklinikum, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund: Motoneuronenerkrankungen (MND) sind seltene, schwerwiegende neurodegenerative Erkrankungen mit hohem Versorgungsbedarf. Das Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) betreut als Maximalversorger im bevölkerungsreichsten Bundesland Deutschlands regelmäßig Patient*innen mit MND. Seit November 2024 besteht zusätzlich eine MND-Spezialsprechstunde am UKD.
Ziele: Ziel der Arbeit ist die Charakterisierung eines Patientenkollektivs mit MND der Jahre 2020 bis 2024. Der Fokus liegt auf Aussagen zum Krankheitsverlauf sowie auf der Versorgungsstruktur an einem universitären Zentrum vor Etablierung einer MND-Spezialsprechstunde. Damit soll eine Basisline geschaffen werden, um zukünftig potenzielle Effekte der im November 2024 eingeführten spezialisierten Sprechstunde objektiv bewerten zu können.
Methoden: Wir führten eine retrospektive Analyse von 131 Patient*innen (2020-2024) mit extern oder intern geäußertem Verdacht auf MND durch. Erfasst und ausgewertet wurden demographische Daten, anamnestische und klinische Parameter, diagnostische Maßnahmen einschließlich ihrer Ergebnisse sowie der Krankheitsverlauf anhand etablierter Skalen und Daten zur Versorgungsstruktur.
Ergebnisse: Von 131 analysierten Patient*innen wurde bei 97 (74,0 %) eine MND diagnostiziert. Das mediane Alter bei Erstmanifestation lag bei 61 Jahren (IQR: 55-69). 73,2 % erfüllten die Kriterien einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Die Krankheitsprogression, gemessen anhand der ALS-Functional-Rating-Scale-Revised (ALS-FRS-R), zeigte einen durchschnittlichen Verlust von 0,6 Punkten pro Monat. Dabei zeigte sich, dass ein höheres Alter bei Erstmanifestation mit einer langsameren Progression assoziiert ist (Spearman, rho = -0,456; p = 0,033; n = 22).
Die mediane Zeit zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung betrug 13 Monate (IQR: 6-27). In der analysierten Kohorte überwog der spinale gegenüber dem bulbären Erkrankungsbeginn (60,8 % vs. 35,1 %). Allerdings zeigte sich in Abhängigkeit vom Onset-Typ ein signifikanter Unterschied: Patient*innen mit spinalem Beginn wurden im Median sieben Monate später mit einer MND diagnostiziert als solche mit bulbärem Beginn (p = 0,048). Therapeutisch wurde bei 80,4% der Patient*innen eine Behandlung mit Riluzol eingeleitet. Im Versorgungsverlauf wurden vor allem rehabilitative Maßnahmen eigesetzt, insbesondere Physiotherapie (86,5 %) und Ergotherapie (57,7 %) bei motorischem Onset sowie Logopädie (83,1 %) bei bulbärem Onset. Zusätzlich erhielten 31,2 % der bulbär betroffenen Patient*innen im Verlauf eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG). Die Anbindung an eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) erfolgte bei 9,3 %, während Todesfälle bei 4,1 % dokumentiert wurde.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen eine relevante diagnostische Verzögerung in der Diagnosestellung bei spinalem Erkrankungsbeginn sowie eine ausgeprägte Heterogenität der Betroffenen. Gleichzeitig wird die Inanspruchnahme multidisziplinärer und palliativer Maßnahmen bereits im frühen Krankheitsverlauf deutlich. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen, strukturierten und spezialisierten Versorgung.

DGN-WP-98

Serum Peripherin als Biomarker für axonalen Schaden bei CIDP

Hannah Preßler[1,2], John Kestenbach[3], Mirco-Ramon Zinke[1], Laura Göschel[1], Andreas Meisel[1], Christian Meisel[4,5], Frauke Stascheit[1], Peter Körtvelyessy[1,6,7]

[1]Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [2]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Berlin, Deutschland, [3]Labor Berlin-Charité Vivantes GmbH, Berlin, Deutschland, [4]Labor Berlin Charité - Vivantes, Abteilung für Immunologie, Berlin, Deutschland, [5]Institut für Medizinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [6]Labor Berlin Charité - Vivantes, Abteilung für Neurodegeneration, Berlin, Deutschland, [7]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine immunvermittelte Erkrankung des peripheren Nervensystems. Axonale Degeneration gilt als zentraler Prädiktor für langfristige Behinderung und vermindertes Therapieansprechen. Peripherin, ein intermediäres Filamentprotein peripherer Neurone, stellt einen vielversprechenden Biomarker für axonalen Schaden im peripheren Nervensystem dar.
Ziele: Untersuchung von Serum Peripherin bei Patient:innen mit unterschiedlichem Schweregrad, Krankheitsaktivität und Therapieregimen bei CIDP und dessen Zusammenhang mit Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL).
Fragestellung: Unterscheiden sich Serum Peripherin Konzentrationen in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad und der Krankheitsaktivität bei CIDP?
Methoden: Serum-Peripherin-Konzentrationen wurden mittels eines ultrasensitiven, in-house entwickelten Simoa-Immunoassays bei Patient:innen mit CIDP (n=79), CIDP-Varianten (n=22), nicht autoimmunvermittelten Neuropathien (NAN, n=12) sowie gesunden Kontrollen (HC, n=61) bestimmt. Zudem wurden Assoziationen mit Alter, Elektrophysiologie, Muskelkraft (Medical Research Council-Sum-Scores, MRC) klinischen Schweregrad (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Score, INCAT), Krankheitsaktivität gemäß des *CIDP Disease Activity Status* (CDAS-Score) sowie Therapiestatus untersucht. Zusätzlich wurden Serum- und Liquor-Neurofilament-Leichtketten (NfL) mittels Simoa NF-light® Kit (Quanterix) bzw. ELISA (UmanDiagnostics) bestimmt, alterskorrigierte z-Scores (zNfL) berechnet und im Vergleich zu Peripherin hinsichtlich ihrer Assoziation mit klinischen Parametern untersucht.
Ergebnisse: Serum Peripherin war bei Patienten mit CIDP (median 324 pg/ml; range 1–14,362 pg/ml) sowie bei CIDP-Varianten (median 104 pg/ml; range 1–1023 pg/ml) im Vergleich zu Patienten mit NAN (median 1 pg/ml; range 1–478 pg/ml) und HC (median 1 pg/ml; range 1–1 pg/ml) signifikant erhöht (CIDP jeweils $p < 0{,}001$; CIDP-Varianten vs. NAN $p = 0{,}004$, vs. HC $p < 0{,}001$). Für zNfL zeigten sich zwischen CIDP, CIDP-Varianten und NAN keine signifikanten Unterschiede. Die Peripherin Spiegel zeigten keine Korrelation mit Alter, sNFL oder Liquor NFL, dem INCAT Score oder elektrophysiologischen Untersuchungen und unterschied sich nicht zwischen Patient:innen unter IVIG- bzw. Rituximab Therapie. Peripherin zeigte hingegen eine signifikante Korrelation mit dem MRC Sum Score (*r= - 0,32, p=0,029*) sowie signifikant höhere Werte bei instabil aktiven CIDP Patient:innen mit Therapieeskalationsbedarf im Vergleich zu stabil unter Immuntherapie behandelten Patient:innen ($median_{instabil}$ 851 pg/ml, $median_{stabil}$ 214 pg/ml, *p=0,003*).
Schlussfolgerungen: Serum-Peripherin ist bei CIDP und CIDP-Varianten im Vergleich zu NAN und HC signifikant erhöht und mit motorischer Schwäche sowie klinischer Krankheitsaktivität assoziiert. Dies spricht dafür, dass Peripherin ein spezifischer Marker für periphere axonale Schädigung im Kontext entzündlicher Krankheitsaktivität sein könnte und möglicherweise sensitiver für krankheitsdynamische Prozesse ist als sNfL. Longitudinale Analysen sind erforderlich, um den Stellenwert von Serum-Peripherin als Monitoring-Parameter für Krankheitsaktivität zu validieren.

DGN-WP-110

Wenn CIDP akut wird: Hepatitis E als Auslöser

Gökçem Deniz Cömert[1]
[1]*Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, Deutschland*

Hintergrund: Das Hepatitis-E-Virus (HEV) wird zunehmend mit extrahepatischen Manifestationen in Verbindung gebracht. Neben asymptomatischen Verläufen kann die Infektion auch mit immunvermittelten neurologischen Manifestationen wie Neuropathien, Meningitiden, Plexopathien, Enzephalitiden und Myelitiden einhergehen. HEV wird als etablierter Auslöser eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) in der 2024 aktualisierten DGN-Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien" aufgeführt. Die Rolle von HEV bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) ist bislang unklar; aktuelle Studien zeigen jedoch eine erhöhte Anti-HEV-IgG-Seroprävalenz bei CIDP-Patienten und diskutieren immunvermittelte Mechanismen wie fehlgeleitete Immunreaktionen. Wir berichten über einen Patienten mit langjähriger CIDP, der eine akute Verschlechterung zeigte, initial unter dem Verdacht auf eine GBS-ähnliche Exazerbation, im weiteren Verlauf jedoch im Zusammenhang mit einer akuten HEV-Infektion.
Fallbericht: Ein 76-jähriger Patient mit seit 2006 bekannter CIDP unter IVIG-Therapie (60 g alle 4 Wochen) entwickelte innerhalb weniger Tage eine progrediente, distal betonte Tetraparese mit Areflexie und Tetrahypästhesie. Während im chronischen Verlauf eine leichtgradige Tetraparese mit erhaltener Restmobilität bestand, entwickelte sich nun innerhalb weniger Tage eine fulminante Verschlechterung mit distaler Plegie, sensibler Ataxie und Verlust der Gehfähigkeit im Sinne einer akuten „acute-on-chronic"-Konstellation. Klinisch bestand ein Ikterus.
Laborchemisch zeigten sich deutlich erhöhte Transaminasen sowie eine HEV-IgM- und -IgG-Positivität mit Nachweis von HEV-RNA im Stuhl, vereinbar mit einer akuten Hepatitis-E-Virus-Infektion. In der Vorgeschichte bestanden mehrere Exazerbationen mit gutem Ansprechen auf IVIG, während Plasmapherese und Cyclophosphamid keinen nachhaltigen Effekt zeigten. Wiederholt traten erhöhte Leberwerte auf, die als medikamentös-toxisch (insbesondere unter Ciclosporin und Methotrexat) interpretiert wurden. Serologisch bestand ein Zustand nach Hepatitis B, während eine Testung auf Hepatitis E in den Vorbefunden nicht dokumentiert ist.
Abdomensonografisch ergab sich eine Leberzirrhose. Die nun nachgewiesene akute HEV-Infektion wirft retrospektiv die Frage auf, ob frühere Transaminasenerhöhungen teilweise infektiös bedingt gewesen sein könnten. Elektrophysiologisch zeigte sich eine demyelinisierende Polyneuropathie mit sekundärem axonalem Schaden und florider distaler Aktivität sowie eine Progredienz im Vergleich zu früheren Messungen. Nervensonografisch zeigte sich eine deutliche Kaliberzunahme peripherer Nerven. Nach frustraner Steroidtherapie wurde eine IVIG-Gabe (2 g/kg) eingeleitet, worunter sich eine klinische Besserung zeigte.
Diskussion: Der Fall zeigt eine seltene, klinisch relevante Konstellation einer akuten Verschlechterung bei CIDP im Kontext einer HEV-Infektion. Der zeitliche Zusammenhang, die elektrophysiologischen Befunde sowie das Ansprechen auf Immuntherapie sprechen für eine immunvermittelte Exazerbation. Aktuelle Studien zeigen eine erhöhte HEV-IgG-Seroprävalenz bei CIDP. In der Studie von Pischke et al. (2024) wurde lediglich ein Einzelfall mit IgM-Positivität ohne klare klinische Korrelation beschrieben; in keiner Probe war jedoch HEV-RNA mittels PCR nachweisbar.
Im Gegensatz dazu zeigte unser Patient eine HEV-IgM-Positivität und Nachweis von HEV-RNA im Stuhl mit deutlich erhöhten Transaminasen, Ikterus und akuter neurologischer Verschlechterung bei gesicherter CIDP, was einen möglichen kausalen Zusammenhang unterstützt.
Schlussfolgerungen: Bei akuter Verschlechterung einer CIDP sollte eine HEV-Infektion als möglicher Trigger berücksichtigt werden, insbesondere bei erhöhten Leberwerten. Der vorliegende Fall liefert Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen HEV-Infektionen und der Dynamik der CIDP. Die Kombination aus akuter Infektion und klinischer Exazerbation unterstützt die Hypothese einer infektiös getriggerten Immunaktivierung und trägt zum besseren Verständnis der Interaktion zwischen viralen Infektionen und autoimmunen Neuropathien bei.

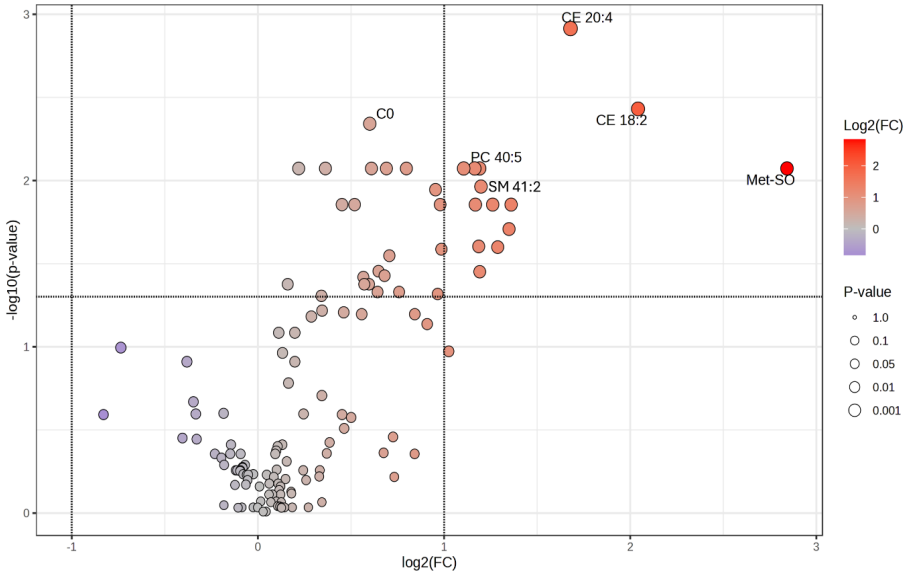
DGN-WP-136

Charakterisierung des Liquor-Metabolom-Profils bei Patient:innen mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Noëmi Gmahl[1], Sandra Nay[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Franz Felix Konen[1], Lea Grote-Levi[1], Sven Schuchardt[2], Aiden Haghikia[1], Thomas Skripuletz[1], Stefan Gingele[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland,
[2]Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) stellt die häufigste chronisch verlaufende entzündliche Polyneuropathie dar und manifestiert sich meist in der fünften bis siebten Lebensdekade. Bei der CIDP kommt es zu einer autoimmun-vermittelten Entzündung von Nervenwurzeln und peripheren Nerven und klinisch zur subakuten Entwicklung von motorischen und sensiblen Defiziten.
Die pathophysiologischen Mechanismen hinter der Entstehung einer CIDP sind allerdings bis heute nur unvollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass neben Makrophagen und T-Zellen auch B-Zell-vermittelte sowie humorale Faktoren an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind. Da es bei der CIDP häufig zu einer Entzündung von Nervenwurzeln kommt, ist Liquor ideal geeignet, um hierin Nervenwurzel-nahe pathophysiologische Prozesse zu erfassen.
Ziele: Charakterisierung eine CIDP-spezifischen Liquor-Metabolom-Profils.
Fragestellung: Lässt sich ein CIDP-spezifisches Liquor-Metabolom-Profil definieren und lassen sich hieraus Schlüsse auf Pathogenese und Krankheitsmanifestation ziehen?
Methoden: Mittels massenspektrometrischer Untersuchung (Biocrates MxP® Quant 500 XL Kit) wurden Liquorproben von 30 CIDP-Patient:innen (mittleres Alter 52,7 Jahre, 77 % männlich) und von 20 Patient:innen mit axonaler, nicht-entzündlicher Polyneuropathie (mittleres Alter 65,2 Jahre, 65 % männlich) analysiert und Metaboliten-Profile erstellt. Nach Ausschluss von Metaboliten mit < 80 % quantifizierbaren Werten pro Gruppe verblieben 129 Metabolite für die weitere Analyse. Die Daten wurden logarithmisch transformiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit MetaboAnalyst unter Verwendung von Welch's t-Test mit FDR-Korrektur (FDR < 0,05), zusätzlich wurde ein Fold Change ≥ 2 angewendet, um biologisch relevante Veränderungen zu identifizieren. Die Ergebnisse wurden durch nicht-parametrische Testverfahren (Wilcoxon rank-sum) bestätigt.
Ergebnisse: Insgesamt waren 14 von 129 Metaboliten im Liquor bei CIDP-Patient:innen im Vergleich zu Patient:innen mit nicht-entzündlicher axonaler Polyneuropathie signifikant erhöht, darunter insbesondere mehrere Phosphatidylcholine (PC), Sphingomyeline (SM) und Cholesterinester (CE). Auch Methioninsulfoxid (Met-SO) war signifikant erhöht nachweisbar. Signifikant erniedrigte Metabolite bei CIDP-Patient:innen im Vergleich zur Polyneuropathie-Kontrollgruppe wurden nicht beobachtet.
Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Daten zeigen, dass die CIDP durch ein distinktes lipidomisches Profil im Liquor charakterisiert ist, das sich klar von dem von Patient:innen mit nicht-entzündlicher axonaler Polyneuropathie unterscheidet. Die beobachtete Erhöhung von Phosphatidylcholinen, Sphingomyelinen und Cholesterinestern ist vermutlich Ausdruck der Demyelinisierungsprozesse, was vermuten lassen würde, dass ihre gemessene Konzentration mit der Ausprägung der Myelinscheidendestruktion und damit der Krankheitsschwere einhergeht. Darüber hinaus könnten die Lipide auch aktiv an pathophysiologischen Mechanismen, etwa im Rahmen von Schwannzell-Dedifferenzierung und Immunzellaktivierung, beteiligt sein. Die Ergebnisse deuten somit auf eine potenzielle pathophysiologische Relevanz dieser Lipidveränderungen hin. Gleichzeitig unterstreichen sie das Potenzial liquorbasierter Lipidprofile als ergänzenden Ansatz zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung entzündlicher Neuropathien. Daneben ergeben sich aus den vorgestellten Daten Hinweise darauf, dass bei CIDP eine oxidative Stresskomponente Anteil an der Demyelinisierung tragen könnte. Weitere Studien sind erforderlich, um die klinische Relevanz und mögliche Assoziationen mit Krankheitsaktivität oder -schwere zu validieren.



Volcano Plot der Liquor-Metabolomics-Analyse bei CIDP.
Dargestellt sind log_2(Fold Change) und $–log_{10}$(p-Wert) für 129 Metabolite im Vergleich zwischen Patient:innen mit CIDP und axonaler nicht-entzündlicher PNP. Signifikant erhöhte Metabolite (FDR < 0,05; Fold Change ≥ 2) sind überwiegend Phosphatidylcholine (PC), Sphingomyeline (SM) und Cholesterinester (CE). Gestrichelte Linien kennzeichnen die verwendeten Schwellenwerte.

DGN-WP-146

Longitudinale Untersuchung der Muskelbeteiligung bei der Late-Onset-Pompe-Erkrankung mittels quantitativer MRT: eine prospektive Kohortenstudie

Alice De Lorenzo[1,2], Johannes Forsting[1,2], Martijn Froeling[3], Anne Güttsches[1,2], Elena Enax-Krumova[1,2], Felix Kleefeld[1,2], Menekse Oeztuerk[1,2], Ferdinand Knieling[4,5], Matthias Vorgerd[1,2], Robert Rehmann[1,2], Tobias Ruck[1,2], Lara Schlaffke[1,2,6,7]

[1]Ruhr-Universität Bochum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil, Heimer Institut für Muskelforschung, Bochum, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Utrecht, Abteilung für Radiologie, Utrecht, Netherlands, [4]Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Abteilung für Pädiatrie und Jugendmedizin, Erlangen, Deutschland, [5]Translationale Pädiatrie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Abteilung für Pädiatrie und Jugendmedizin, Erlangen, Deutschland, [6]Fachbereich Informationstechnik, Fachhochschule Dortmund (University of Applied Sciences and Arts), Dortmund, Deutschland, [7]Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die adulte Form des Morbus Pompe (late-onset Pompe disease, LOPD) ist eine metabolische Myopathie infolge eines Mangels an α-1,4-Glukosidase mit konsekutiver Glykogenakkumulation und progressiver Muskelschädigung. Da strukturelle Veränderungen klinisch messbaren Funktionsverlusten vorausgehen können, wird die quantitative MRT (qMRT) als potenzieller Biomarker diskutiert [1].

Ziel: Untersuchung radiomorphologischer Veränderungen bei LOPD über zwei Jahre sowie deren Zusammenhang mit klinischen Funktionsmaßen.

Fragestellung: Kann qMRT strukturelle Muskelveränderungen bei LOPD früher und sensitiver als klinische Untersuchungen erfassen und als subklinische Biomarker genutzt werden?

Methoden: In einer zweijährigen longitudinalen Studie wurden 25 ProbandInnen untersucht, darunter 10 molekulargenetisch gesicherte LOPD-PatientInnen (2 Studienabbrüche) und nach Alter und Geschlecht zugeordnete Kontrollpersonen. Alle vier Monate erfolgten klinische Untersuchungen und umfassten Kraftmessungen, funktionelle Tests (Quick Motor Function Measure, QMFM), Fragebögen zur Alltagsfähigkeit (ACTIVLIM, Neuromuscular Symptom Score, NSS) sowie Ganganalysen.

Die MR-Bildgebung der unteren Extremitäten beinhaltete Dixon-basierte Sequenzen zur Bestimmung der intramuskulären Fettfraktion (FF), T2-Mapping zur Messung der Wasser-T2-Relaxationszeit (wT2) als Marker möglicher entzündlicher Veränderungen sowie diffusionsgewichtete Sequenzen zur Analyse mikro- und makrostruktureller Muskelmerkmale. Statistische Analysen erfolgten mittels Varianzanalyse und linearer gemischter Modelle.

Ergebnisse: Zu Studienbeginn zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen PatientInnen und Kontrollen: FF ($p<0{,}001$), wT2 ($p<0{,}001$) und fraktionelle Anisotropie ($p=0{,}029$) waren in der LOPD erhöht. In Muskeln mit geringem FF blieben Diffusionsparameter unauffällig ($p\geq0{,}332$), während wT2 erhöht blieb ($p<0{,}001$). Im Verlauf nahm die FF signifikant zu, insbesondere im Oberschenkel, während wT2 und Diffusionsparameter stabil blieben; dabei gingen die qMRT-Veränderungen (FF) der klinischen Verschlechterung voraus.

Hinsichtlich Korrelationen waren erhöhter Fettanteil, wT2 sowie Diffusionsparameter signifikant mit reduzierter motorischer Funktion (QMFM), Muskelkraft und Alltagsfähigkeit (ACTIVLIM) assoziiert und zeigten auch longitudinal konsistente Zusammenhänge (ACTIVLIM, NSS).

Schlussfolgerung: Die qMRT erfasst strukturelle Muskelveränderungen sensitiver als klinische Untersuchungen. Die Zunahme der Fettfraktion scheint klinisch messbaren Funktionsverlusten vorauszugehen [2]. Diffusionsveränderungen könnten mikroskopische Strukturveränderungen im Sinne gestörter Autophagie widerspiegeln [3]. qMRT erscheint damit als Biomarker zur Verlaufsbeurteilung bei LOPD geeignet.

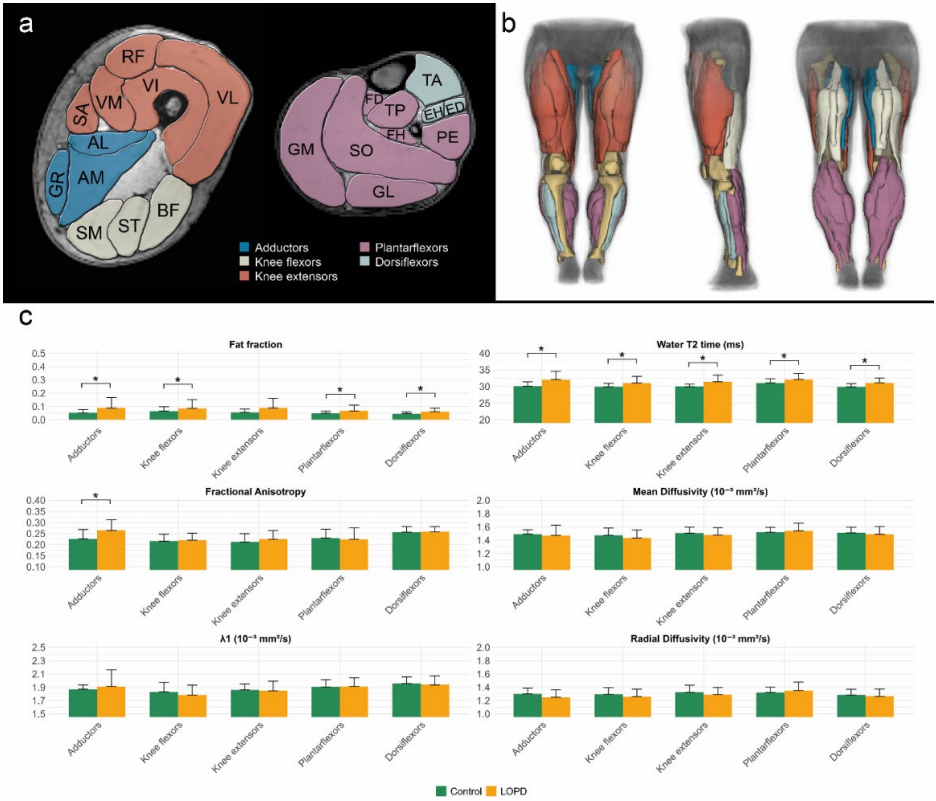


*Abbildung 1: Übersicht über segmentierte Muskeln und entsprechende Muskelgruppen bei einem repräsentativen Teilnehmer (a – Querschnitt; b – Vorder-, Seiten- und Rückansicht). Die Balkendiagramme zeigen die mittleren qMRI-Messwerte für Patienten mit late-onset Pompe disease und die Kontrollgruppe (c). Die Linien zeigen die Standardabweichung. *angepasst p < 0,05.*

Literatur:

1. Rehmann R, Froeling M, Rohm M, Forsting J, Kley RA, Schmidt-Wilcke T, Karabul N, Meyer-Frießem CH, Vollert J, Tegenthoff M, Vorgerd M, Schlaffke L (2020) Diffusion tensor imaging reveals changes in non-fat infiltrated muscles in late onset Pompe disease. Muscle Nerve 62:541–549

2. Carlier PG, Azzabou N, De Sousa PL, Hicks A, Boisserie J, Amadon A, Carlier R, Wary C, Orlikowski D, Laforêt P (2015) Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. J Inherit Metab Dis 38:565–572

3. Rohm M, Russo G, Helluy X, Froeling M, Umathum V, Südkamp N, Manahan-Vaughan D, Rehmann R, Forsting J, Jacobsen F, Roos A, Shin Y, et al. (2023) Muscle diffusion MRI reveals autophagic buildup in a mouse model for Pompe disease. Sci Rep 13:22822

DGN-WP-155

Schwann Cell Dedifferentiation as an Early Surrogate Marker for Neuritis

Bianca Eggert[1], Fabian Szepanowski[1], Christoph Kleinschnitz[1], Anne-Kathrin Mausberg[1], Mark Stettner[1]
[1]*University Medicine, Department of Neurology, Essen, Germany*

Background: Schwann cells, the myelinating glial cells of the PNS, have long been considered passive players in peripheral neuroinflammation in the animal model of neuritis but also in Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Recent evidence, however, suggests that Schwann cells actively modulate local immune responses and that their dedifferentiation may contribute to demyelination.
Objectives: In a model of chronic neuritis as well as in nerve tissue of CIDP patients, we investigated the relationship between Schwann cell dedifferentiation and disease progression.
Methods: Using ICAM-1-deficient NOD mice as a spontaneous model of chronic neuritis, Sox2 expression was analyzed as a marker of Schwann cell dedifferentiation and assessed key immune cell populations by immunohistochemistry. Furthermore, T lymphocytes (CD3, CD4, CD8), B lymphocytes (B220), and macrophages (CD11b) were stained. These parameters were correlated with each other and with morphometric measures of myelin integrity and axonal damage. Translationally, Sox2 expression was examined in sural nerve biopsies from CIDP patients, in which cellular infiltrates could also be detected.
Results: Dedifferentiated Schwann defined by Sox2 expression were detected in the sciatic nerves of ICAM-1-deficient NOD mice. There was a correlation between Sox2-positive cells and paraclinical parameters, including the extent of immune cell infiltration, myelin damage, and axonal loss. Initial analyses of sural nerve biopsies from CIDP patients confirmed Sox2 expression in human nerve tissue.
Conclusions: These findings suggest that Schwann cell dedifferentiation represents an early and functionally relevant step in the pathogenesis of neuritis and Sox2 may serve as a potential surrogate marker reflecting pathophysiological damage and regeneration in peripheral nerves.

DGN-WP-164

Ambenoniumchlorid als Alternative bei Myasthenia gravis-Patienten mit Pyridostigminunverträglichkeit – eine Fallserie

Najla Bator[1], Vasilios Tsoutsikas[1], Franz Blaes[1]
[1]*Klinikum Oberberg, Gummersbach, Deutschland*

Hintergrund: Die symptomatische Therapie mit einem Cholinesterasehemmer gehört zur Standardtherapie der Myasthenia gravis (MG). Viele Patienten haben unter Standarddosierungen des Pyridostigmin erhebliche autonome Störungen, vorwiegend Durchfälle. Hier gilt der Cholinesterasehemmer Ambenoniumchlorid als mögliche Alternative, ist aber in Deutschland im Gegensatz zu vielen europäischen Ländern nur off-label einsetzbar.
Methode: Wir untersuchten retrospektiv die Veränderung von Nebenwirkungen nach Umstellung von Pyridostigmin auf Ambenoniumchlorid.
Resultate: In unserem Myastheniezentrum wurden seit 2013 insgesamt 16 Patienten mit gesicherter MG aufgrund einer Unverträglichkeit von Pyridostigmin auf Ambenoniumchlorid umgestellt. Die häufigsten geklagten Nebenwirkungen bei Pyridostigmin waren Durchfälle (16/16 Pat), gefolgt von Schweißsekretionsstörungen (9/16 Pat) und Muskelkrämpfen (8/16 Pat). Bei 12/16 Patienten (75%) besserten sich die autonomen Störungen nach Umstellung auf Ambenoniumchlorid deutlich, bei 2/16 Pat. war keine Veränderung festzustellen und bei 2/16 Pat kam es zu einer Verschlechterung der autonomen Störungen (1 Pat orthostat. Dysregulation, 1 Pat Schwitzen/Muskelkrämpfe). 9/16 Pat hatten nach Umstellung

auf Ambenoniumchlorid überhaupt keine Durchfälle mehr, dafür zeigten sich unter Ambenoniumchlorid etwas häufiger (leichte) orthostatische Beschwerden (4/16) als unter Pyridostigmin (1/16). Aktuell sind 10/16 Pat (62.5%) dauerhaft auf Ambenoniumchlorid eingestellt (mediane Behandlungsdauer 40 Monate), bei 2/12 Pat (16.6%) mit guter Verträglichkeit wurde die Therapie aufgrund einer Besserung der MG beendet.
Schlussfolgerung: Ambenoniumchlorid ist eine mögliche Alternative bei MG Patienten mit Pyridostigminunverträglichkeit, wenn eine Dosisreduktion des Pyridostigmin oder eine Umstellung auf Retardpräparate nicht erfolgreich oder nicht möglich war.

DGN-WP-181

Motor function and symptom burden in advanced Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – ALS Functional Rating Scale assessment proximate to death

Susanne Spittel[1,2], Torsten Grehl[3], Ute Weyen[4], Annekathrin Rödiger[5,6], Susanne Petri[7,8], Patrick Weydt[9,10], Meike Bettina Göricke[11], Hanna Sophie Lapp[12], Julian Großkreutz[13], Paul Lingor[14,15], Matthias Boentert[16], Petra Baum[17], Zacharias Kohl[18], Sarah Bernsen[1,9], René Günther[12], Uta Smesny[5], Robert Steinbach[5], Bertram Walter[1], Dagmar Kettemann[1], Jenny Norden[1], Annett Thomas[1], Peggy Schumann[1,2], Senthil Kumar Subramanian[2], Christoph Münch[1,2], André Maier[1], Thomas Meyer[1,2]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Berlin, Germany, [2]APST Research GmbH, Berlin, Germany, [3]Alfried Krupp Krankenhaus, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Essen, Germany, [4]Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Bochum, Germany, [5]Jena University Hospital, Department of Neurology, Jena, Germany, [6]Jena University Hospital, Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE), Jena, Germany, [7]Diakovere Henriettenstift, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Hannover, Germany, [8]Medical School Hannover, Department of Neurology, Hannnover, Germany, [9]Bonn University, Department for Neurodegenerative Disorders and Gerontopsychiatry, Bonn, Germany, [10]DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Bonn, Bonn, Germany, [11]Universitätsmedizin Göttingen, Department of Neurology, Gottingen, Germany, [12]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Department of Neurology, Dresden, Germany, [13]Universitätsmedizin Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Department of Neurology, Luebeck, Germany, [14]Technical University of Munich, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Department of Neurology, München, Germany ,[15]DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Munich, Munich, Germany, [16]Klinikum Osnabrück, Deaprtment of Neurology, Osnabrueck, Germany, [17]University Hospital Leipzig, Department of Neurology, Leipzig, Germany, [18]Universitätsklinikum Regensburg, Department of Neurology, Regensburg, Germany

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) leads to progressive motor decline. The ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R) is the established instrument to measure impairment in ALS. However, few ALSFRS-R data are available in close proximity to death.
Objectives: To characterize motor function and symptom burden in advanced ALS in close proximity to death.
Question: How can motor function and symptom burden in advanced ALS be characterized in close proximity to death?
Methods: In total, 38,588 ALSFRS-R assessments from 5,206 ALS patients were obtained from three data sources ("analyzed cohort"), 1) remote digital self-assessment using the ALS App ("ALS App cohort"; n=23,908 assessments; n=3,138 patients), 2) multicenter phenotype and biomarker cohort (n=7,820 assessments; n=3,575 patients), and 3) Charité ALS Center cohort (n=6,860 assessments; n=1,865 patients). Cohorts 2 and 3 constitute the "clinic assessment cohort". Survival data were available for 2,095 patients.
According to the proximity of ALSFRS-R assessment to death, five groups were defined: <1 month (n=343), 1–3 months (n=537), 3–6 months (n=506), 6–12 months (n=408), and >12 months (n=306).

Results: Mean age at ALS onset and death was 65.6 and 68.1 years, respectively, with a disease duration of 30.8 months. Total ALSFRS-R declined from 28.8 points >12 months before death to 26.6 at 6–12 months, 25.0 at 3–6 months, 22.9 at 1–3 months, and 20.4 at <1 month, respectively. Subdomain mean scores declined from >12 months to the last month of life for bulbar (8.4 to 5.6), fine motor (5.7 to 3.8), gross motor (5.4 to 3.2), and respiratory function (9.3 to 7.7). One month before death, remote digital self-assessments became the predominant source of ALSFRS-R data (55.7%). Among the last ALSFRS-R assessments in proximity to death, 45.4% in ALS App users were recorded within one month before death compared with 11.5% in the clinic cohort.
Conclusions: ALSFRS-R assessment in close proximity to death provides insights into disease burden in the final phase of ALS. Furthermore, it informs the interpretation of total ALSFRS-R scores relative to the clinical trial endpoint of survival. Digital self-assessment via the ALS App has evolved into a relevant data source in advanced ALS.

DGN-WP-188

Die Einschlusskörpermyositis: Interferon-gamma als therapeutisches Target

Felix Kleefeld[1], Alexander Mensch[2], Karsten Krause[1], Werner Stenzel[3], Tobias Ruck[1], Christopher Nelke[1]
[1]BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale), Deutschland, [3]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis, IBM) ist die häufigste entzündliche Myopathie im höheren Lebensalter und bislang therapeutisch nicht wesentlich beeinflussbar. Während inflammatorische und degenerative Mechanismen beschrieben sind, bleibt die zeitliche Abfolge zentraler pathophysiologischer Prozesse unklar, insbesondere in frühen Krankheitsstadien, in denen therapeutische Interventionen potenziell wirksam sein könnten.
Ziele: Ziel der Arbeit war es, die molekulare Krankheitsdynamik der IBM longitudinal zu charakterisieren und insbesondere die Rolle inflammatorischer Signalwege in frühen Krankheitsphasen zu untersuchen.
Fragestellung: Welche Rolle spielt Interferon-γ (IFN-γ) in der frühen Pathogenese der IBM, und inwiefern trägt dieses Signal zur gestörten Muskelregeneration und Krankheitsprogression bei?
Methoden: Es wurden serielle Muskelbiopsien (erste Biopsie: frühe IBM, zweie Biopsie fortgeschrittenes Krankheitsstadium) von IBM-Patient*innen mittels single-nucleus-RNA-Sequenzierung analysiert und mit gesunden Kontrollen sowie anderen entzündlichen Myopathien verglichen. Durch bioinformatische Analysen einschließlich Clustering, differentieller Genexpression und Pseudotime-Trajektorien wurde die zeitliche Entwicklung der Erkrankung von frühen zu späten Krankheitsstadien untersucht.
Ergebnisse: IFN-γ-assoziierte Signalwege zeigten sich als dominantes Merkmal früher IBM-Stadien und traten bereits vor ausgeprägter Immunzellinfiltration auf. Regenerierende Muskelfasern wiesen früh eine ausgeprägte IFN-γ-Signatur mit Aktivierung der Antigenpräsentation auf. Parallel lassen sich krankheitsspezifische Veränderungen der Muskelfasern nachweisen, die durch inflammatorische und stress-assoziierte Programme charakterisiert sind. Weitergehende Analysen zeigten eine gestörte myogene Differenzierung mit selektivem Reifungsblock von Typ-II-Fasern. Im Krankheitsverlauf kam es zu einer Verschiebung von einer primär inflammatorischen hin zu einer metabolisch-dysfunktionalen Signatur. Die hier detektierte frühe IFN-γ-Aktivität konnte nachfolgend in unabhängigen Kohorten bestätigt werden.
Schlussfolgerungen: Die Daten identifizieren IFN-γ als zentralen frühen Treiber der frühen IBM-Pathogenese und liefern eine mechanistische Verbindung zwischen Entzündung und gestörter Muskelregeneration. Für die klinische Praxis ergibt sich die Implikation eines potenziellen therapeutischen Zeitfensters in frühen Krankheitsstadien. Die IFN-γ-Achse stellt damit ein vielversprechendes Ziel für zukünftige therapeutische Ansätze dar.

DGN-WP-191

Longitudinale Analyse der humoralen Immunreaktion bei mit Tofersen behandelten SOD1-positiven ALS-Patient*innen

Paula Barthel[1], Ivan Valkadinov[1], Jasper Hesebeck-Brinckmann[2], Jochen H. Weishaupt[2], Markus Höltje[3], Julian Conrad[1]
[1]Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Neurologische Klinik, Sektion Neurodegeneration, Mannheim, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland, [3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Integrative Neuroanatomie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist gekennzeichnet durch eine Degeneration der ersten und zweiten Motoneurone. In aktuellen Screenings wiesen ca. 2% der ALS-Patient*innen eine (wahrscheinlich) pathogene Variante des *SOD1*-Gens auf. Dieser Mutation kommt in der klinischen Praxis eine entscheidende Bedeutung zu, da mit dem Antisense-Oligonukleotid Tofersen eine kausale
krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung steht. Vorangegangene Studien und Fallserie haben
gezeigt, dass es unter Tofersentherapie im kurz-/ mittelfristigen Verlauf zu Immunglobulinerhöhungen und zum Anstieg inflammatorischer Proteine im Liquor kommen kann.
Ziele: Ziel dieses Projektes ist eine detaillierte longitudinale Analyse der humoralen Immunantwort unter Tofersentherapie im langfristigen Therapieverlauf, sowie die Korrelation der erhobenen Daten mit klinischen Daten und die experimentelle Antigenidentfikation.
Fragestellung: Primäre Fragestellungen sind die Konzentrationen der Immunglobuline (IgG/A/M), Totalprotein und Albuminquotient sowie oligoklonale Banden im zeitlichen Verlauf unter Tofersentherapie. Zudem stellt sich die Frage, ob eine Korrelation zwischen humoraler Immunantwort und klinischem Verlauf sowie Neurodegenerationsmarkern besteht. Weiterhin sollen die Antikörperprofile näher charakterisiert werden, insbesondere im Hinblick auf die Identifikation möglicher Targetstrukturen.
Methoden: In die Studie eingeschlossen sind sieben im Universitätsklinikum Mannheim (UMM) mit Tofersen therapierte ALS-Patient*innen mit nachgewiesener pathogener *SOD1*-Mutation. Im Rahmen der monatlichen Tofersengaben erfolgt im Labor der UMM eine Standard laborchemische Serum-/Liquordiagnostik. Diese umfasst die Immunglobulinkonzentrationen (IgG/A/M) in Serum-/Liquor, Totalprotein in Serum-/Liquor sowie sie jeweiligen Quotienten und die Analyse mittels Reiberschema, sowie Untersuchung auf oligoklonale Banden. Weiterführende experimentelle Untersuchungen zur Antigenidentifikation umfassen u.a. immunzytochemische Färbungen auf murinen zerebralen Zellkulturen sowie ELISA- und massenspektrometriebasierte Verfahren zur Antigenbestimmung.
Ergebnisse: Die mediane Therapiedauer betrug 25 (IQR 22) Monate. Bei allen Patient*innen kam es im Therapieverlauf zu erhöhten Immunglobulinleveln mindestens einer Klasse (IgG/M/A) im Liquor. Eine intrathekale Synthese ließ sich ausschließlich für die Klasse IgM, hierbei jedoch bei allen Patient*innen nachweisen (Abb.1).
Dies trat im Median nach 8 (IQR 6) Monaten auf. Zudem zeigte sich bei fünf Patientinnen nach median 4 (IQR 11) Monaten erstmals eine leichte- bis im Verlauf hin zu schwergradige Schrankenstörung. (Fraglich) positive oligoklonale Banden zeigten sich im Therapieverlauf bei drei Patient*innen. In einem ersten Screening mittels imunzytochemischer Färbungen konnten in zwei Fällen IgG-Autoantikörper gegen hirnspezifische Antigene festgestellt werden (Abb.2).
Schlussfolgerungen: Unter Tofersentherapie kommt es zu einer im Verlauf progredienten humoralen Immunaktivierung sowie Störung der Blut-/Hirnschranke. In preliminären Versuchen gelang der Nachweis hirnspezifischer Antikörper in zwei Fällen. Die Korrelation dieser Ergebnisse mit Neurodegenerationsmarkern und klinischen Daten, sowie die Antigenidentfikation werden mögliche Implikationen für die Pathogenese und klinische Bedeutung untersuchen.

References:

Meyer, Thomas et al. "SOD1 gene screening in ALS - frequency of mutations, patients' attitudes to genetic information and transition to tofersen treatment in a multi-center program." Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration vol. 26,1-2 (2025); Steffke, Christina et al. "Targeted Proteomics upon Treatment with Tofersen Identifies Novel Response Markers for Superoxide Dismutase 1-Linked Amyotrophic Lateral Sclerosis." Annals of neurology vol. 98,6 (2025)

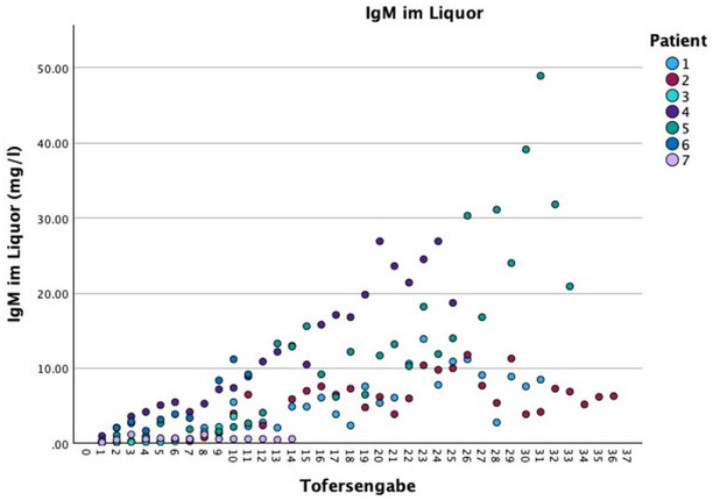


*Abb. 1. Verlauf der Intrathekalen IgM-Konzentration im Liquor bei sieben für bis zu 36 Monaten mit Tofersen behandelten Patient*innen.*

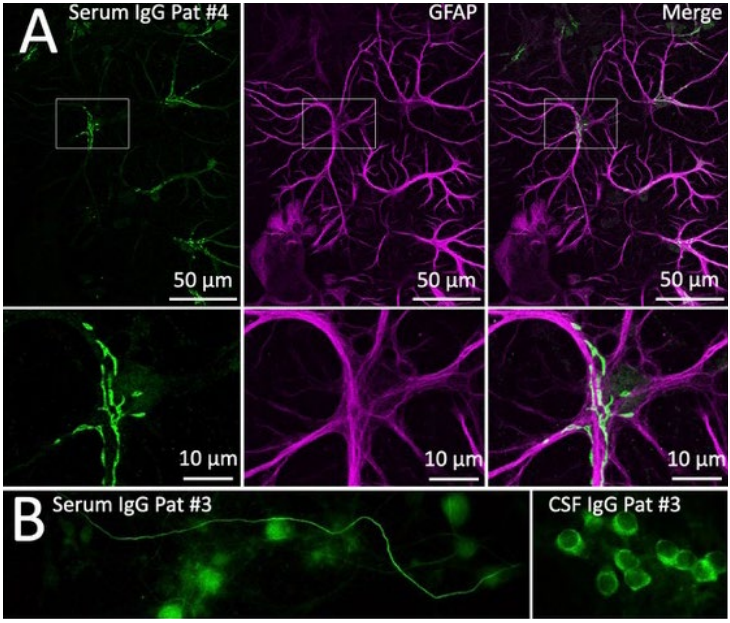


Abb. 2. Immunzytochemischer Nachweis von Autoantikörpern gegen A) Astrozytäre und B) Neuronal- axonal und zytoplasmatische Antigene.

DGN-WP-223

Wenn das Guillain Barré Syndrom nicht zum Stillstand kommt

Hjördis Hentschel[1], Ana Visokaliyska[1]
[1]*Klinik Bavaria Kreischa, Fachkrankenhaus, Intensivstation, Kreischa, Deutschland*

Hintergrund: GBS- bzw. AIDP-Diagnose basieren auf klinischen und ergänzenden Liquor- sowie neurographischen Kriterien. Die beiden letzteren können in der sehr frühen Phase noch unspezifisch verändert sein, was die Einleitung der Immuntherapie mit IvIg oder Plasmapherese nicht verzögern darf. Das GBS verläuft üblicherweise monophasisch, Symptom-Rezidiv oder -Progress sollten Anlass zur Diagnoseüberprüfung geben.
Fallvorstellung: Bei typischer GBS-Anamnese Ende 12/25 mit aufsteigender senso-motorischer Tetraparese und Areflexie, sowie im ENG senso-motorischer axonaler Schädigung mit F-Wellen-Verlust war eine AMSAN als axonale GBS-Variante diagnostiziert und mit kumulativ 150 g IvIg behandelt worden. Die Zusatzdiagnostik hatte die klinische/ elektrophysiologische Diagnose untermauert: Liquor-Protein 600 mg/l, GM1- und GD1b-Ak positiv, sMRT nicht richtungsweisend, CT Thorax/ Abdomen/ Becken mit KM ohne Tumor-Anhalt, onko-neuronale AK negativ.
01/26 übernahmen wird die 76jährige, rollstuhlfähige Patientin in unsere Reha-Klinik. 2 Wochen später sie bei Pneumonie und respiratorischer Insuffizienz intubiert werden, ein rasches Weaning gelang nicht, die Tracheotomie erfolgte. Danach sahen wir eine tetraplegische Patientin mit Fazialisparese bds. und Horner-Syndrom links. Es wurde erneut mit 150 g IvIg behandelt. Bei evidenter, aber unzureichender Symptombesserung nach 2 Wochen wurden 5 Plasmapheresen angeschlossen, danach trat jedoch eine Symptomverschlechterung ein.
Die ENG-/ EMG-Kontrollen belegten eine fortbestehende floride axonale Schädigung, mit lediglich Besserung der sensiblen Nerven, aber auch mit progredienter Demyelinisierung, wobei ca. 9 Wochen nach initialen Krankheitsbeginn formal die CIDP-Kriterien erfüllt waren (DML-Verlängerungen > 200% an 2 Nerven). Wenige Tage nach Beginn der Corticosteroid-Therapie (Beginn mit Methylprednisolon 1000 mg/d über 5d, weiter Prednisolon 60 mg/d p.o.) kam es zu einer deutlichen und dann kontinuierlichen Besserung, die Patientin konnte nach 2 Monaten erstmalig wieder selbst atmen, wurde erfolgreich geweant, zuletzt stand die Dekanülierung bei noch mittelgradiger Tetraparese bevor.

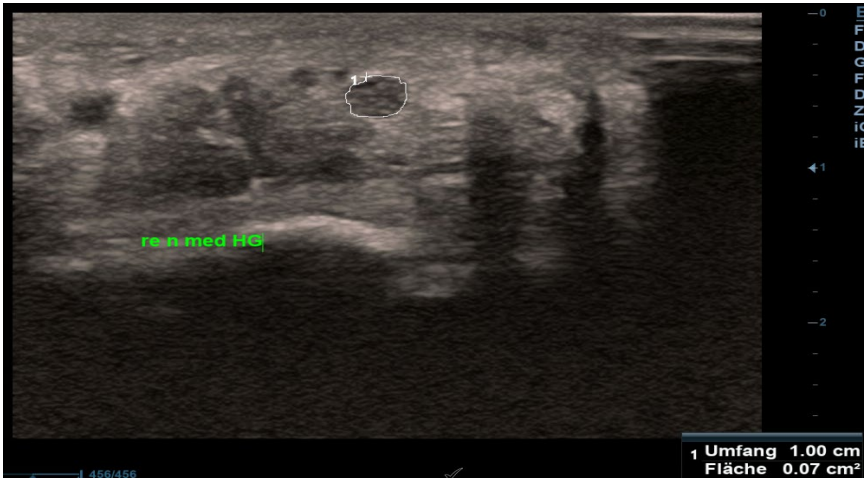


Abb. 1: normwertige Umfangsmessung des rechten N. medianus am Handgelenk 4 Wochen nach Krankheitsbeginn

Motorische und Sensible Neurographie Ergebnisse			
Nerven	Latenz	Amplitude	NLG
	ms	mV/ uV	m/s
Medianus Motorisch Links			
Hdgl. - APB	6.81	2.1	
Ellbg.-Hdgl.	11.9	1.82	43.2
Medianus Sensorisch Links			
Hdgl. - Dig I	3.66	1.71	50.5
Suralis Sensorisch Links			
U-Schenkel - Lat. Malleolus	3.38	1.80	47.3
Tibialis Motorisch Links			
Knöchel - Abd hal	8.97	0	
Knie-Knöchel	19.8	0.51	35.1
Ulnaris Motorisch Links			
Hdgl. - ADM	3.77	4.7	
Un. Ellbg.-Hdgl.	9.52	4.2	43.5
Ulnaris Sensorisch Links			
Hdgl. - Dig V	2.96	0.95	47.3

Motorische und Sensible Neurographie Ergebnisse								
Nerven	Latenz	Amplitude	NLG	Fläche	F Latenz	Abstand	Stimulation	Temp.
	ms	mV/ uV	m/s	ms*µV	ms	mm	mA	°C
Medianus Motorisch Links								
Hdgl. - APB	10.5	0.40		2.6			99.0	
Ellbg.-Hdgl.	18.6	0.38	32.1	2.1		260	98.8	
Medianus Sensorisch Links								
Hdgl. - Dig I	4.04	0.71	39.6			160	24.2	
Suralis Sensorisch Links								
U-Schenkel - Lat. Malleolus	--	--					23.2	
Tibialis Motorisch Links								
Knöchel - Abd hal	13.7	0.11		--			98.8	
Knie-Knöchel	24.1	0.11	34.6	0.75		360	98.8	
Ulnaris Motorisch Links								
Hdgl. - ADM	7.11	1.08		6.5			99.0	
Un. Ellbg.-Hdgl.	15.0	0.55	27.9	--		220	98.8	
Ulnaris Sensorisch Links								
Dig V - Handg.	4.20	0.51	33.3			140	25.8	

Abb. 2: Neurographie 4 und nochmals 9 Wochen nach initialem (GBS-)Krankheitsbeginn

Schlussfolgerungen: Formal sprachen zeitliche und ENG-Kriterien für eine acute onset-CIDP (A-CIDP), der klinische Aspekt mit Hirnnerven- und Sympathikus-Beteiligung jedoch eher für eine Paranodopathie. Das sehr gute Therapie-Ansprechen auf IvIg und Corticosteroide wiederum passte zur CIDP. Eine genaue diagnostische Zuordnung konnte nicht mehr erfolgen, da die Patientin ein Pausieren der Corticosteroide zwecks Nervenbiopsie ablehnte. Auch gelang keine Bestimmung der paranodalen Antikörper mehr aus „prä-steroidalen" Serumproben.

Nach klassischer GBS-Erkrankung bedarf es in der Nachbetreuung und Rehabilitation einer anhaltenden Aufmerksamkeit, um chronische Immun-Neuropathien bzw. deren Differentialdiagnosen früh zu erkennen und gezielt zu behandeln.

DGN-WP-243

ALS-OPM motor phenotypes delineate distinct trajectories of progression, neurofilament elevation, and survival.

Thomas Meyer[1], Torsten Grehl[2], Peggy Schumann[1], Ute Weyen[3], Annekathrin Rödiger[4], Patrick Weydt[5], Meike Bettina Göricke[6], Susanne Petri[7], Julian Großkreutz[8], Hakan Cetin[9], Catharina Korsukewitz[10], Wolfgang Löscher[11], Zacharias Kohl[12], Martin Regensburger[13], Petra Baum[14], Christoph Münch[1], Robert McFarlane[15], Paul Lingor[16], Matthias Boentert[17], André Maier[1]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Berlin, Germany, [2]Alfried Krupp Krankenhaus, Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Essen, Germany, [3]BG University Hospital Bergmannsheil, Department of Neurology, Bochum, Germany, [4]Jena University Hospital, Department of Neurology, Jena, Germany, [5]Bonn University, Department for Neuromuscular Disorders, Bonn, Germany, [6]Universitätsmedizin Goettingen, Department of Neurology, Goettingen, Germany, [7]Diakovere Henriettenstift and Friederikenstift, Department of Neurology, Hannover, Germany, [8]Universitätsmedizin Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Department of Neurology, Luebeck, Germany, [9]Medical University of Vienna, Department of Neurology, Wien, Austria, [10]Münster University Hospital, Department of Neurology, Muenster, Germany, [11]Medical University Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Austria, [12]University of Regensburg, Department of Neurology, Regensburg, Germany, [13]Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Department of Molecular Neurology, Erlangen, Germany, [14]University Hospital Leipzig, Department of Neurology, Leipzig, Germany, [15]Trinity College Dublin, The University of Dublin, Academic Unit of Neurology, Trinity Biomedical Sciences Institute, School of Medicine, Dublin, Ireland, [16]Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Department of Neurology, Munich, Germany, [17]Klinikum Osnabrück, Neuromedizinisches Zentrum, Osnabrück, Deutschland

Background: In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), distinct motor phenotypes are a fundamental hallmark of the disease and have been associated with differences in disease progression, neurofilament light chain (NfL) levels, and survival. Only recently, a classification of ALS motor phenotypes – the ALS-OPM classification – was introduced. This framework is based on three anatomical determinants: the region of onset, the temporal pattern of propagation of motor symptoms, and the degree of upper motor neuron (UMN) and/or lower motor neuron (LMN) dysfunction.

Objectives: To validate the ALS-OPM phenotype classification in a large prospective multicenter cohort by quantifying its frequency distribution, intercenter concordance, and associations with ALS progression (ALSPR), neurofilament light chain (NfL), and survival.

Question: The present investigation focused on the association between ALS-OPM phenotypes, ALSPR, serum NfL, and survival. Specifically, the aims were to (i) describe the frequency distribution and intercenter concordance of ALS-OPM phenotypes across ALS centers, (ii) examine their associations with ALSPR, NfL levels and survival, and (iii) identify distinct disease trajectories of ALS-OPM phenotypes.

Methods: In 1,173 patients with ALS, motor phenotypes were classified according to onset region, vertical propagation, and degree of upper (UMN) and lower motor neuron (LMN) dysfunction (ALS-OPM 3.1). Intercenter concordance was assessed using the Friedman test and Kendall's W. Associations with ALSPR, serum NfL, and survival were analyzed using group comparisons and Cox regression models.

Results: Intercenter concordance was strong (Kendall's W 0.75–0.89). Head onset was associated with higher ALSPR and NfL and lower survival compared with limb onset. Distal–proximal differences were observed within both arm and leg phenotypes (ALSPR and NfL $p<0.05$).

Trunk respiratory onset exhibited the highest ALSPR but the lowest log-transformed NfL-to-ALSPR ratio, indicating dissociation between high progression and hazard to death (HR) and relatively low biomarker levels. Early vertical propagation was strongly associated with shorter survival compared with later propagation (HR 7.19; $p=0.001$). Balanced UMN/

LMN dysfunction showed higher ALSPR and NfL than pure or dominant phenotypes (p≤0.01). Phenotypes with LMN involvement were associated with shorter survival (HR 4.44, p=0.006) compared with dominant or pure UMN phenotypes, despite lower ALSPR and NfL levels.

Conclusions: ALS has long been described as a clinically heterogeneous disorder. However, this heterogeneity is often treated as noise rather than structured variation. The ALS-OPM framework demonstrates that heterogeneity follows reproducible anatomical determinants that are associated with distinct profiles of ALS progression, NfL elevation and survival. These findings support a model in which the topographical pattern of motor neuron degeneration shapes the clinical trajectory, biomarker expression and survival. Incorporating ALS-OPM phenotypes into clinical research and trial design may reduce heterogeneity, enhance the interpretability of NfL as a biomarker in ALS, and improve prognostic precision, including survival.

DGN-WP-267

Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN syndrome): a case series in south Germany

Francisco Javier Herrera Angeles[1], Jochen H. Weishaupt[1], Angela Rosenbohm[1]
[1]*Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Germany*

Background: Facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN) is a rare and likely underdiagnosed neurodegenerative disorder characterized by sensory deficits in the trigeminal region and atrophy of the masticatory muscles followed by dysphagia and later motor involvement. Its underlying pathophysiology remains incompletely understood, however neuropathological evidence suggests a neurodegenerative origin similar to amyotrophic lateral sclerosis.

Methods: We retrospectively analyzed patients diagnosed with probable FOSMN at the Department of Neurology, University of Ulm, between 2013 and 2025. Clinical data, electrophysiological findings, MRI, and neurofilament levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum were evaluated. Genetic testing was due to lack of DNA material not possible. Standard MRI was unremarkable, but advanced volumetric analysis of the brainstem will still be conducted.

Results: A total of 14 patients were included (57,1% male, mean age at onset 58 years). Initial symptoms were predominantly facial paresthesia. Disease progression showed a characteristic rostrocaudal spread with development of bulbar symptoms with dysphagia in 78,5% and need of PEG Implantation in 33,3% of patients. The mean ALSFRS-R score at diagnosis was 46, with a slow progression rate (mean slope 0.17 points/month).

Electrophysiological studies revealed typical signs of denervation and trigeminal involvement, although blink reflex testing was performed in only a minority of patients. Elevated neurofilament levels in serum were detected in 66,6% of tested patients

Conclusions: FOSMN represents a slowly progressive but clinically disabling disorder with features overlapping motor neuron disease. Our findings support a neurodegenerative origin and highlight the potential diagnostic value of neurofilament biomarkers, the benefit of advanced imaging techniques is still being explored. Increased awareness and standardized diagnostic approaches, including blink reflex testing, may reduce diagnostic delay.

DGN-WP-281

Neurologische und kardiale Beteiligung bei Patient:innen mit histologischem ATTR-Nachweis im Karpaltunnelgewebe

Julia Kösterke[1,2], Anja Hänselmann[1,2], Janna Margaretha Siemer[1,3], Nane Widell[1,3], Sonja Körner[3], Annamaria Brioli[1,4], Vega Gödecke[1,5], Jan Hinrich Bräsen[1,6], Johann Bauersachs[1,2], Aiden Haghikia[3], Udo Bavendiek[1,2], Thomas Skripuletz[1,3], Stefan Gingele[1,3]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Amyloidosezentrum Niedersachsen, Hannover, Deutschland, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland, [4]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland, [5]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland, [6]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Transthyretin (ATTR)-Amyloidose ist eine seltene und häufig unterdiagnostizierte Multisystemerkrankung mit im Vordergrund stehender neurologischer und kardialer Manifestation. Es wird eine hereditäre Form der Transthyretin-Amyloidose (ATTRv), basierend auf einer pathogenen Mutation im Transthyretin-Gen, von einer erworbenen Form, der Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt), unterschieden. Auf neurologischem Gebiet zeigt der Großteil der Patient:innen mit hereditärer und erworbener Transthyretin-Amyloidose eine Polyneuropathie. Das Karpaltunnelsyndrom wird zunehmend als frühe Manifestation der Transthyretin-Amyloidose erkannt. Ein histologischer ATTR-Nachweis aus dem Karpaltunnelgewebe kann somit zur Identifikation von Patient:innen im Frühstadium der Erkrankung beitragen. Die klinische Relevanz eines solchen Nachweises, vor allem im Hinblick auf das Vorliegen bereits bestehender multisystemischer Organmanifestationen, ist jedoch bislang unzureichend geklärt.

Ziele: Prospektive systematische Charakterisierung von Patient:innen mit histologischem ATTR-Nachweis im Karpaltunnelgewebe als primären Vorstellungsgrund im Amyloidosezentrum Niedersachsen hinsichtlich einer möglichen systemischen Organmanifestation einer Transthyretin-Amyloidose.

Fragestellung: Welche klinischen und paraklinischen Charakteristika weisen Patient:innen mit histologischem ATTR-Nachweis im Karpaltunnelgewebe auf?

Methoden: Patient:innen, welche sich aufgrund des histologischen Nachweises von Transthyretin-Amyloidablagerungen im Karpaltunnelgewebe zur weiteren Abklärung im Amyloidosezentrum der Medizinischen Hochschule Hannover vorstellten, wurden in diese Beobachtungsstudie eingeschlossen. Es wurden prospektiv u.a. demografische Daten und krankheitstypische Red Flags erfasst. Zudem wurden die Patient:innen im Rahmen der klinischen Routine interdisziplinär hinsichtlich möglicher Organmanifestationen (Polyneuropathie, Kardiomyopathie, Niereninsuffizienz) klinisch, laborchemisch und apparativ (u.a. Elektroneurographie) untersucht und es erfolgte bei allen Patient:innen eine genetische Testung auf das Vorliegen einer pathogenen Variante im Transthyretin-Gen.

Ergebnisse: 69 Patient:innen, welche sich aufgrund eines histologischen Nachweises von Transthyretin-Amyloidablagerungen im Karpaltunnelgewebe im Amyloidosezentrum der MHH vorstellten wurden in die Analyse eingeschlossen. Das mittlere Alter bei Erstvorstellung betrug 72 ± 10 Jahre (Mittelwert ± Standardabweichung) und 65% der Patient:innen waren männlich. Ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom lag bei 65% der Patient:innen vor. Das Alter bei erster Karpaltunneloperation lag bei 71 ± 10 Jahren, das Alter bei Erstdiagnose eines ATTR-Nachweises bei 72 ± 10 Jahren. Nach genetischer Testung zeigte sich, dass 68 Patient:innen (99%) eine erworbene Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose und ein Patient (1%) eine hereditäre Transthyretin-Amyloidose aufwiesen. Eine kardiale Organmanifestation wurde bei 15% der Patient:innen festgestellt. Eine Polyneuropathie wurde bei 70% der Patient:innen diagnostiziert. Konkurrierende Ursachen einer Polyneuropathie waren häufig vorhanden und umfassten insbesondere Diabetes mellitus, bzw. Prädiabetes (48%), das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie oder eines Multiples Myeloms (7%), Folsäuremangel (6%), Zustand nach Chemotherapie (4%), Alkoholabusus (3%) und eine rheumatische Erkrankung (3%). 67% der Patient:innen mit Nachweis einer Polyneuropathie wiesen mindestens eine weitere dieser konkurrierenden Ursachen der Polyneuropathie auf.

Schlussfolgerungen: Das Karpaltunnelsyndrom ist eine wichtige Red Flag zum Erkennen der Transthyretin-Amyloidose. Bei histologischem Nachweis von Transthyretin-Amyloidablagerungen im Karpaltunnelgewebe sollten mögliche Organmanifestationen einer Transthyretin-Amyloidose (z. B. Polyneuropathie oder Kardiomyopathie) abgeklärt sowie eine genetische Untersuchung durchgeführt werden.

DGN-WP-289

Differential Quantification of Complement Activation in Animal Models and Human Samples of Immune-mediated Neuropathies

Debabrata Chakraborty[1], Fabian Szepanowski[1], Bianca Eggert[1], Anne-Kathrin Mausberg[1], Mark Stettner[1]
[1]*University Medicine, Department of Neurology, Essen, Germany*

Background: Immune-mediated neuropathies are a diverse group of disorders in which an imbalanced immune response mistakenly targets the peripheral nervous system (PNS), leading to inflammation and nerve damage. Among these, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) is the most common inflammatory neuropathy in humans. Evidence from both animal models and patient studies strongly suggests that complement activation plays a key role in downstream inflammatory processes and contributes to nerve damage in CIDP.
Objectives: Although significant progress has been made in recent years toward understanding the etiology of immune-mediated neuropathies, the exact role of the complement system in disease initiation and progression remains unclear. To address this gap, we investigate the contribution of different complement activation pathways using both animal models and human nerve samples.
Methods: We employed a bright-field proximity ligation assay, an *in situ* technique that enables precise detection and localization of activated complement complexes within tissue. The close association of C2 and C4b is used to identify assembled classical pathway C3/C5 convertases, while proximity between C3b and Bb (a fragment of factor B) indicates activation of the alternative pathway.
Results: Using this approach, we identified the patterns and dynamics of complement activation in CIDP using both animal and human nerve tissue.
Conclusions: Further studies based on these findings may help clarify pathway-specific complement inhibition strategies and explain their differential effects across inflammatory diseases.

DGN-WP-292

The ALS-OPM Classification Identifies Distinct Trajectories of Arm-Onset Phenotypes with Predominant Proximal Amyotrophy in ALS

André Maier[1], Thoralf Riederer[1,2], Torsten Grehl[3], Dagmar Kettemann[1], Jenny Norden[1], Philipp Schmitt[1], Susanne Spittel[1,4], Christoph Münch[1,4], Peggy Schumann[1,4], Thomas Meyer[1,4]

[1]Department of Neurology, Center for ALS and Other Motor Neuron Disorders, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, [2]Practice for Neurology and Epileptology, Teltow, Germany, [3]Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Alfried Krupp Hospital, Essen, Germany, [4]Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Germany

Background: Arm-onset phenotypes with predominant proximal amyotrophy are recognized variants of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and are often equated with flail-arm syndrome (FAS). Classical definitions of FAS emphasize confinement of motor symptoms to the upper limbs for at least 12 months. However, this rigid temporal criterion may exclude patients who otherwise show typical clinical features of arm-onset phenotypes with predominant proximal atrophy.
Objectives: To develop a broader, polythetic definition of arm-onset phenotypes with predominant proximal amyotrophy based on multiple characteristic but non-mandatory clinical features, and to examine whether recurrent constellations within the ALS-OPM framework support clinically meaningful subtypes.
Question: Can arm-onset phenotypes with predominant proximal amyotrophy be characterized more comprehensively by a polythetic framework than by the classical time-based definition of flail-arm syndrome alone?
Methods: Clinical data from 2804 patients with ALS were analyzed. Patients with arm-onset phenotypes were assessed using the ALS-OPM classification, which incorporates onset region, time to vertical propagation, and motor neuron involvement. Additional variables included lower motor neuron predominance, limb-specific distribution of motor impairment, relative regional sparing, and ALS progression rate (ALSPR). A polythetic framework was applied to classify phenotypes based on combinations of characteristic features rather than a single defining criterion.
Results: A total of 156 patients (5.6%) presented with predominant proximal bilateral arm paresis. Symptom onset was proximal in 36.5% (O2p) and distal in 59.6% (O2d), indicating that proximal amyotrophy may emerge despite different onset patterns. Vertical propagation (P1) occurred both before and after 12 months, with a median time to propagation of 20.3 months (IQR 8–22), showing that many patients exceeded the classical FAS threshold.
Most patients (77.3%) showed dominant or pure lower motor neuron involvement (M2d/M2p). Mean ALSPR was 0.43 ALSFRS-R points per month, significantly slower than in the overall cohort. Within the ALS-OPM framework, recurrent constellations of onset, propagation, and motor neuron involvement suggested distinct arm-onset subtypes with predominant proximal amyotrophy.
Conclusions: Arm-onset phenotypes with predominant proximal amyotrophy extend beyond the rigid temporal criteria traditionally used for FAS and may be better captured by a polythetic definition. Core features include regional confinement, a characteristic pattern of bilateral arm weakness with proximal predominance, and lower motor neuron involvement, whereas proximal or distal onset may vary.
The frequent occurrence of propagation beyond 12 months and the overall slower progression support the concept of clinically distinct arm-onset subtypes. These findings broaden the understanding of proximal arm-onset ALS phenotypes and place classical FAS within a wider phenotypic spectrum.

DGN-WP-301

Frontotemporale Demenz (FTD) im Zusammenhang mit amyotropher Lateralsklerose im ALS-FTLD-Register Schwaben

Angela Rosenbohm[1], Deborah Wernecke[2], Raphael Peter[2], Zeljko Uzelac[1], Sarah Anderl-Straub[1], Leonie Werner[1], Ingo Uttner[1], David Brenner[1], Dietrich Rothenbacher[2], Gabriele Nagel[2], Jochen H. Weishaupt[1], Dorothée Lulé[1]
[1]Universitätsklinik Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland, [2]Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Es gibt zahlreiche Belege für physiologische, anatomische und klinische Überschneidungen zwischen ALS und FTD. Die meisten Studien berichten von einer Inzidenz von ALS bei FTD von 10–15 % und auch umgekehrt wird von einer FTD-Raten bei ALS von 15% berichtet. Trotz mehrerer Studien, die den natürlichen Verlauf entweder von FTD oder ALS untersuchen, gibt es nur begrenzte Daten zum natürlichen Verlauf von ALS-FTD-Subtypen, insbesondere hinsichtlich des Progressionsprofils und der voraussichtlichen Abfolge der Symptomentwicklung. Dementsprechend gibt es keine Studie, die sich mit der Frage befasst, ob ALS bei FTD einem ähnlichen klinischen Muster folgt wie FTD bei ALS.
Ziele: Beschreibung des ALS-FTD Phänotyps im Register.
Fragestellung: Häufigkeit und sequentielles Auftreten von ALS und FTD in Süddeutschland
Methoden: Vom 01.04.2014 bis zum 01.07.2022 haben n = 305 FTD- und n = 3100 ALS-Patienten ihre Einwilligung zur aktiven Teilnahme an dem prospektiven Register gegeben, einschließlich der Erhebung jährlicher Nachbeobachtungsdaten. Für N = 305 FTD- und N = 2875 ALS-Fälle lagen vollständige klinische Datensätze vor, wobei die jährliche Nachbeobachtung durch Hausbesuche zur Erhebung klinischer Daten erfolgte. Der Krankheitsverlauf und die klinischen Symptome wurden erfasst.
Ergebnisse: Insgesamt entwickelten im Register N = 54 (17,7 %) der FTD-Patienten eine ALS, und n = 11 (1,7 %) der Patienten, die ursprünglich ALS-Symptome aufwiesen, entwickelten eine FTD. Das Alter bei Symptombeginn unterschied sich signifikant: Bei den FTD-ALS-Patienten traten die Symptome 7,2 Jahre früher auf als bei den ALS-FTD-Patienten. Auch die Symptomdauer bei FTD war zum Zeitpunkt des Auftretens des motorischen Phänotyps signifikant länger (um 52,2 Monate). Patienten mit anfänglichen motorischen ALS-Symptomen, bei denen sich im weiteren Verlauf eine FTD entwickelte, wiesen ein höheres Sterberisiko und eine kürzere Überlebenszeit auf (max. 96 Tage), während Probanden mit reiner FTD eine längere Überlebenszeit aufwiesen (bis zu 550 Tage).
Schlussfolgerungen: Wir präsentieren registerbasierte Daten, die darauf hindeuten, dass die Inzidenz von FTD bei ALS-Patienten deutlich geringer ist als bei FTD-Patienten, die ALS entwickeln. Das Risiko, bei ALS eine FTD zu entwickeln, in der Literatur stark überschätzt.
Bei der Untergruppe der Patienten, bei denen sowohl eine FTD als auch eine ALS auftrat, traten bei den meisten zuerst die FTD-Symptome auf, bevor sich die motorischen Symptome der ALS entwickelten. Angesichts dieses sequenziellen Musters stellt sich die Frage, ob FTD-ALS möglicherweise eine andere klinische Entität darstellt als ALS-Patienten, bei denen sich FTD erst im späteren Krankheitsverlauf entwickelt. Somit entwickeln ALS-Patienten im Verlauf der Erkrankung selten FTD-Symptome, doch wenn dies geschieht, sind sie etwa 50 Jahre alt und damit rund 15 Jahre jünger als der typische ALS-Patient in Europa.

DGN-WP-320

Altersadjustierte z-Scores der Serum-Neurofilament-Leichtketten zur Differenzierung und Beurteilung hereditärer und erworbener Polyneuropathien

Janna Margaretha Siemer[1], Lea Grote-Levi[1], Sandra Nay[1], Julia Köstercke[2,3], Tabea Seeliger[1], Steffen Halbgebauer[4], Franziska Bachhuber[4], André Huss[4], Hayrettin Tumani[4], Martin Hümmert[1], Anja Hänselmann[2,3], Johann Bauersachs[2,3], Aiden Haghikia[1], Udo Bavendieck[2,3], Thomas Skripuletz[1,3], Stefan Gingele[1,3]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Amyloidosezentrum Niedersachsen, Hannover, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Bestimmung von Serum-Neurofilament-Leichtketten (NfL) als potentielle Biomarker bei verschiedenen Polyneuropathien zur Messung von neuroaxonalen Schadens hat sich in früheren Publikationen als vielversprechend erwiesen. Um die Vergleichbarkeit zwischen individuellen Messwerten zu verbessern, eignen sich altersadjustierte z-Scores der Serum-Neurofilament-Leichtketten (zNfL).

Verschiedene Studien konnten erhöhte zNfL-Werte bei Patient:innen mit Polyneuropathien nachweisen und zeigten zudem, dass diese mit dem Ausmaß der klinischen Beeinträchtigung sowie dem Therapieansprechen assoziiert sind. Inwiefern der zNfL-Wert geeignet ist, zwischen verschiedenen Ätiologien der Polyneuropathie zu differenzieren, wurde in bisherigen Arbeiten jedoch nur unzureichend untersucht.

Ziele: Vergleich der zNfL-Werte in therapienaiven Patient:innen mit hereditären und erworbenen Polyneuropathien (Chronisch inflammatorische Polyneuropathie (CIDP), hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv), Patient:innen mit Polyneuropathie bei Wildtyp Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt)) und Korrelation mit klinischen und elektrophysiologischen Parametern.

Fragestellung: Unterscheiden sich die z-Scores der Serum-Neurofilament-Leichtketten zwischen Patient:innen mit verschiedenen Formen von hereditären und erworbenen Polyneuropathien und inwiefern korrelieren diese Werte mit klinischem Schweregrad der Polyneuropathie?

Methoden: 110 therapienaive Patient:innen mit Polyneuropathien unterschiedlicher Ätiologie (CIPD n= 54, ATTRv n= 10, ATTRwt n= 46) wurden in diese prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die Patient:innen wurden klinisch und elektrophysiologisch untersucht und die Serum-Konzentration der Neurofilament-Leichtketten wurde mittels mikrofluidischem ELISA (Ella) bestimmt. Im Anschluss erfolgte die Ermittlung der alterskorrigierten z-Scores (Halbgebauer et al., 2025**)**.

Der klinische Schweregrad der Polyneuropathie wurde zudem mittels etablierten neurologischen Scores (I-RODS (Inflammatory Rasch-Overall Disability Scale) centile metric, INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment disability score), MRC (Medical Research Council) Sum Score, 25-Fuß und 100 Meter- Gehtestungen) quantifiziert.

Es wurde ein statistischer Vergleich der zNfL-Werte zwischen den Subgruppen (Welch's-Test/ Mann-Whitney-Test) sowie eine Korrelationsanalyse (Pearson-Korrelation) zwischen den zNfL-Werten und den klinischen sowie elektrophysiologischen Parametern der Patient:innen der Gesamtkohorte und der einzelnen Subgruppen durchgeführt.

Ergebnisse: Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den zNfL-Werten zwischen den einzelnen Subgruppen (Abbildung 1). Während die Patient:innen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose die höchsten zNfL-Werte aufwiesen (n= 10, Median= 1,99), zeigten sich die zNfL-Werte der CIDP-Subgruppe (n= 54, Median= 0,665) (**p= 0,0089) und die der ATTRwt-Subgruppe signifikant niedriger (n= 46, Median= 0,295) (****p<0,0001) (Abbildung 1).

Für die Gesamtkohorte an Patient:innen mit Polyneuropathie (n= 110) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den zNfL-Werten und dem RODS centile metric (r= -0,3175, ***p= 0,001), dem INCAT (r= 0,2117, *p= 0,0264), dem MRC Sum Score (r=-0,3733, ****p= <0,0001), dem 100 m-Gehtest (r=0,2605, *p= 0,0154) und der Amplitude des N. tibialis (r= -0,2223, *p= 0,0489).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede der zNfL-Werte zwischen den Subgruppen mit unterschiedlichen Ätiologien der Polyneuropathie.

Darüber hinaus zeigten sich, in Übereinstimmung mit bisherigen Publikationen, Korrelationen zwischen der Höhe der zNfL-Werte und verschiedenen klinischen Scores sowie elektrophysiologischen Parametern. Eine weiterführende Analyse longitudinaler Daten der Patient:innen mit Polyneuropathie erfolgt derzeit und wird im Rahmen der Posterpräsentation auf dem DGN-Kongress gezeigt werden.



Abbildung 1. zNfL-Werte im Vergleich zwischen Polyneuropathien verschiedener Ätiologie. Punkte zeigen individuelle Werte, Linien zeigen Median.

DGN-WP-338

Nervenultraschall beim Tarsaltunnelsyndrom: Ultraschallfindings bei 29 klinisch und elektroneurografisch gesicherten Füßen

Ben-Ole Holtz[1], Mihai Ceanga[1], Hubertus Axer[1]
[1]*Univ, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland*

Hintergrund: Das hintere Tarsaltunnelsyndrom ist eine Engpassneuropathie des Nervus tibialis auf Höhe des Sprunggelenks innerhalb des Tarsaltunnels. Bislang existiert kein etablierter Goldstandard für dessen Diagnose. Hochauflösender Ultraschall könnte in diesem Zusammenhang einen wichtigen zusätzlichen diagnostischen Wert bieten. Nach aktuellem Kenntnisstand wurden bisher nur sechs klinische Studien veröffentlicht, die den Einsatz von Ultraschall zur Diagnose des Tarsaltunnelsyndroms untersuchten.
Hier zeigten sich zudem teils widersprüchlichen Ergebnisse: Die meisten Autoren identifizierten eine Nervenschwellung auf Höhe der anatomischen Kompression als zentrales sonographisches Kriterium, während zumindest eine Studie sowie einige Expertenmeinungen stattdessen die Nervenkompression an dieser Engstelle als entscheidendes Zeichen hervorhoben.
Ziele: Es sollte deskriptiv beschrieben werden, wie der Nervenultraschall bei Patienten, die klinisch und elektrophysiologisch ein gesichertes Tarsaltunnelsyndrom haben, ausfällt.
Fragestellung: Wie oft zeigt der Nervenultraschall einen pathologischen Befund bei diesen klinisch und elektrophysiologisch gesicherten Fällen? Welche Befunde findet man?
Methoden: Wir führten eine retrospektive Beobachtungsstudie durch und identifizierten zunächst alle Fälle, die bei uns mit V.a. Tarsaltunnelsyndrom in der Ultraschallsprechstunde vorgestellt wurden. Es wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die einen passenden klinischen und einen passenden elektrophysiologischen Befund zeigten. Zudem musste eine Polyneuropathie entweder klinisch oder elektrophysiologisch ausgeschlossen worden sein.
Ergebnisse: Es wurden 29 Füße mit klinisch und elektrophysiologisch bestätigtem Tarsaltunnelsyndrom identifiziert. Der Nervenultraschall zeigte eine moderate Sensitivität von 69 % für den Nachweis von Auffälligkeiten des Nervus tibialis unter Anwendung des häufig verwendeten Cut-Offs von 11,8 mm^2 für die Querschnittsfläche (Cross-Sectional-Area, CSA) des Nervus tibialis am Eingang des Tarsaltunnels oder innerhalb des Tarsaltunnels. In allen bis auf einen der sonographisch als pathologisch klassifizierten Fälle wurde eine Zunahme der CSA des Nervus tibialis im Tarsaltunnel im Vergleich zur Messung 5–10 cm proximal des Tarsaltunneleingangs beobachtet (um den Faktor 1,6 ± 0,5).
Hingegen fand sich bei allen als unauffällig klassifizierten Fällen eine Abnahme der CSA im Tarsaltunnel im Vergleich zu proximal des Tarsaltunnels. Eine sekundäre Ursache wurde in 14 % der Fälle gefunden. Die moderate Sensitivität impliziert jedoch auch, dass der Ultraschall bei etwa einem Drittel der Patienten mit Tarsaltunnelsyndrom unauffällig verbleiben könnte.
Schlussfolgerungen: Die Diagnosestellung des Tarsaltunnelsyndroms bleibt herausfordernd. Unsere Studie unterstützt die in früheren Publikationen aufgestellte Hypothese, dass das Tarsaltunnelsyndrom unter den Kompressionsneuropathien im Ultraschall eine Ausnahme darstellt: Die Sonographie zeigt eine Nervenschwellung nicht proximal der Kompressionsstelle, sondern auf Höhe der anatomischen Kompression selbst. Weitere prospektive Daten wären von erheblicher klinischer Relevanz, auch um die daraus resultierenden klinischen bzw. therapeutischen Implikationen besser zu untersuchen.

DGN-WP-365

Exploring the Relationship Between IVIg and Lysophosphatidic Acid (LPA) as Potential Biomarker in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Fabian Szepanowski[1], Asha Maddali[2], Bianca Eggert[1], Anne-Kathrin Mausberg[1], Britta Brügger[2], Mark Stettner[1]
[1]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Germany, [3]Heidelberg University Biochemistry Center (BZH), Heidelberg, Germany

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is an immune-mediated disorder of the peripheral nervous system characterized by heterogeneous clinical presentation and variable response to immunomodulatory therapies such as intravenous immunoglobulins (IVIg).
Beyond direct immune-mediated nerve injury, inflammatory signaling pathways are increasingly recognized as contributors to secondary damage. Lysophosphatidic acid (LPA) is a pleiotropic bioactive lipid involved in immune regulation and Schwann cell biology and has been implicated in inflammatory demyelination; however, its role in CIDP and its modulation by IVIg has not been investigated so far.
Methods: In this pilot study, selected LPA species were quantified by liquid chromatography coupled to high-resolution tandem mass spectrometry in serum prospectively collected from EFNS/PNS-criteria defined CIDP patients before and after IVIg initiation and retrospectively analyzed using longitudinal paired comparisons with age-matched healthy controls.
Results: CIDP patients exhibited significantly elevated serum levels of LPA species compared to healthy controls. Notably, LPA 18:0 concentrations were increased in CIDP and showed a significant reduction following IVIg treatment initiation. Paired analyses demonstrated a consistent decrease in LPA 18:0 levels in individual patients after treatment. A similar treatment-associated reduction was observed for LPA 20:4, suggesting that IVIg therapy is accompanied by a normalization of multiple pro-inflammatory LPA species. Despite interindividual variability, the overall pattern indicated a shift toward control-like LPA concentrations following therapy.
Conclusions: These findings provide first clinical evidence that circulating LPA species are altered in CIDP and dynamically regulated in response to IVIg treatment. LPA may therefore represent a promising biomarker reflecting disease-associated inflammatory activity and therapeutic response in CIDP.
Larger longitudinal studies integrating clinical outcome measures will be performed to validate the utility of LPA profiling for defing phenotypic CIDP subgroups and treatment monitoring.

DGN-WP-369

Vom Operationsaal in die Ambulanz: Nadelbiopsien für die Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen

Karsten Krause[1,2], Alice De Lorenzo[1,2], Christopher Nelke[1,2], Tobias Ruck[1,2], Felix Kleefeld[1,2,3]
[1]Ruhr University Bochum, BG University Hospital Bergmannsheil, Department of Neurology, Bochum, Germany,
[2]BG University Hospital Bergmannsheil, Heimer Institute for Muscle Research, Bochum, Germany,
[3]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health (BIH), Department of Neurology, Berlin, Germany

Hintergrund: Muskelbiopsien stellen einen zentralen Bestandteil der diagnostischen Abklärung neuromuskulärer Erkrankungen dar. Insbesondere bei entzündlichen Erkrankungen ist eine Muskelbiopsie mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung essenziell für die Diagnosestellung. Konventionelle offene Biopsien liefern zwar ausreichend Gewebe für eine umfassende histopathologische Analyse, sind jedoch invasiv und ressourcenintensiv. Die perkutane Nadelbiopsie stellt eine sichere und minimalinvasive Alternative dar, die unter lokaler Anästhesie ambulant durchgeführt werden kann[1, 2]. Als minimalinvasives Verfahren ist sie angenehmer für Patient*innen, risikoärmer und erleichtert diagnostische Abläufe im ambulanten Setting. Allerdings liefern herkömmliche Nadelbiopsietechniken, wie die Bergström-Technik, teilweise Gewebeproben von inkonsistenter und heterogener Qualität. Hier berichten wir über unsere praktischen Erfahrungen mit einem neuen Vakuum-Nadelbiopsiesystem, welches wir kürzlich in unserer Klinik etabliert haben.
Ziel: Ziel der Arbeit ist es, die Komplikationsrate und die Auswertbarkeit des Biopsiematerials bei Vakuum-Nadelbiopsien systematisch zu erfassen und mit Daten aus der Literatur bezüglich offener Biopsien zu vergleichen. Es soll so demonstriert werden, dass die Nadelbiopsie der offenen Biopsie hinsichtlich der Komplikationsrate überlegen und bezüglich der Auswertbarkeit nicht unterlegen ist.
Methoden: Es wurden perkutane, sonographisch gesteuerte Muskelbiopsien unter sterilen Kautelen und lokaler Anästhesie mit einem Vakuum-Nadelbiopsiesystems (10 Gauge Nadel, BD EleVation®) durchgeführt. Die Biopsien wurden aus dem Musculus vastus lateralis und dem Musculus gastrocnemius bei Patient*innen mit Verdacht auf Myopathien entnommen. Die Komplikationsraten wurden erfasst. Die diagnostische Eignung der Proben wurde mittels histologischer Untersuchung beurteilt.
Ergebnisse: Innerhalb von 18 Monaten wurden insgesamt 75 Nadelbiopsien durchgeführt. In allen Fällen konnte ausreichend Gewebe für eine vollständige diagnostische Aufarbeitung gewonnen werden. Die histologischen Untersuchungen zeigten eine ausgezeichnete Erhaltung der Muskelfaser-Morphologie und ermöglichten eine umfassende histopathologische Diagnostik bei entzündlichen, hereditären und neurogenen Muskelerkrankungen. In allen Präparaten waren über 100 Muskelfasern beurteilbar. Im Rahmen der Biopsien trat einmalig ein intramuskuläres Hämatom auf, allerdings in einem hochgradig atrophen Muskel. Verglichen mit den aus der Literatur entnommenen Komplikationsraten für offene Biopsien zeigte sich eine geringere Komplikationsrate
Schlussfolgerungen: B
Die perkutane Nadelbiopsie liefert diagnostisch verlässliche Skelettmuskelproben bei minimaler Patient*innenbelastung und sehr niedrigen Komplikationsraten. Die Methode hat das Potenzial, offene Biopsien in den meisten klinischen diagnostischen Kontexten zu ersetzen und stellt einen effizienten, sicheren und patientenfreundlichen Ansatz in der Abklärung neuromuskulärer Erkrankungen dar.

Literatur:

1. Ross L, McKelvie P, Reardon K, Wong H, Wicks I, Day J. Muscle biopsy practices in the evaluation of neuromuscular disease: A systematic literature review. Neuropathol Appl Neurobiol. 2023 Feb;49(1):e12888. doi: 10.1111/nan.12888. PMID: 36734037; PMCID: PMC10946625.
2. Bergstrom J. Percutaneous needle biopsy of skeletal muscle in physiological and clinical research. Scand J Clin Lab Invest. 1975 Nov;35(7):609-16. PMID: 1108172

DGN-WP-377

Prävalenz und assoziierte Faktoren von Fatigue bei der amyotrophen Lateralsklerose

Camilla Wohnrade[1], Mahsa Soltani[1], Bogdan Bjelica[1], Susanne Petri[1]
[1]*Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland*

Hintergrund: Neben motorischen Symptomen leiden an Amyotropher Lateralsklerose (ALS) Erkrankte auch an nichtmotorischen Symptomen wie Erschöpfung (Fatigue). Diese können wiederum Lebensqualität, Teilhabe und Therapieadhärenz beeinflussen. Bisherige Studien kamen je nach angewendetem Messinstrument zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich Ausprägung und Einflussfaktoren von Fatigue bei ALS. Eine mögliche Ursache ist das Fehlen eines erkrankungsspezifischen Fragebogens zur Erhebung der Fatigue bei ALS-Erkrankten.
Ziele: Ziel dieser Studie ist eine vollumfängliche Charakterisierung der Fatigue bei ALS-Erkrankten mittels verschiedener generischer Fragebögen.
Fragestellung: Ist Fatigue ein relevantes Symptom an ALS-Erkrankter, welche Dimensionen der Fatigue wirken beeinträchtigend und welche Einflussfaktoren gibt es?
Methoden: In eine monozentrische, prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie wurden 133 ALS-Erkrankte eingeschlossen. Fatigue, soziodemographische Daten und assoziierte Faktoren wurden mittels folgender Selbstbeurteilungsfragebögen erhoben: visuelle Analogskala für Fatigue (VAS), Fatigue Severity Scale (FSS), Fatigue Assessment Scale (FAS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), ALS Assessment Questionnaire five-item version (ALSAQ5), ALS Depressionsinventar (ADI-12), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Bei Annahme einer Normalverteilung wurden die Zusammenhänge mittels Pearson Produkt-Moment-Korrelation, Student's t-Test oder einer einfaktoriellen Varianzanalyse untersucht.
Ergebnisse: Die Fatigueprävalenz lag je nach angewendetem Messinstrument zwischen 10% (MFI körperliche Fatigue) und 72% (FSS, MFI allgemeine Fatigue). Fatigue -gemessen mit allen Fatigue-Instrumenten- korrelierte signifikant mit der Erkrankungsschwere (gemessen mit dem ALS Functional Rating Scale - Revised [ALSFRS-R], $p<0.001$), depressiven Symptomen ($p<0.001$), Tagesschläfrigkeit ($p<0.05$), Schlafqualität ($p<0.01$) und negativ mit der Lebensqualität ($p<0.001$). An dem ALS-Subtyp Bulbärparalyse Erkrankte wiesen signifikant weniger Fatigue auf als alle anderen Subtypen ($p=0.027$ FAS körperliche Fatigue; $p=0.046$ VAS Fatigue).
Erkrankte mit uneingeschränktem Gehvermögen berichteten ebenfalls signifikant weniger Fatigue (VAS, FSS, FAS körperliche Fatigue, MFI allgemeine Fatigue, MFI reduzierte Aktivität; $p<0.001$). Erkrankte mit einer Maskenbeatmung hingegen wiesen höhere Werte in allen Fatigue-Instrumenten auf ($p<0.05$). Kein Zusammenhang fand sich mit Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Erkrankungsdauer, Dauer bis zur Diagnosestellung, Lokalisation des ersten Symptoms (Onset) sowie dem Bildungsniveau.
Schlussfolgerungen: Fatigue ist mit einer hohen Prävalenz ein relevantes Symptom ALS-Erkrankter, wobei neben allgemeiner Erschöpfung (FSS, MFI allgemeine Fatigue) insbesondere ein reduziertes Aktivitätsniveau beeinträchtigend wirkt. Die wichtigsten Einflussfaktoren der Fatigue sind Erkrankungsschwere -insbesondere Gehvermögen/Grobmotorik und Beatmung-, sowie Depressionen und Schlaf. Die Nutzung einheitlicher Messinstrumente bzw. eines erkrankungsspezifischen Fragebogens zur Erhebung von Fatigue sollte Ziel zukünftiger Studien sein.

DGN-WP-433

Muskel-MRT zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität bei Myositis: Vergleich semiquantitativer und quantitativer Bewertungssysteme

Charlotte Meier[1], Rachel Zeng[1,2], Stefanie Glaubitz[1], Chiheb Louizi[3], Liart Pollmann[3], Jens Schmidt[1,4], Ali Seif[3], Omar Al-Bourini[3]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland, [3]Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Klinische und Interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland, [4]Immanuel Universitätsklinik Rüdersdorf, Medizinische Hochschule Brandenburg, Abteilung für Neurologie und Schmerztherapie, Neuromuskuläres Zentrum, Rüdersdorf, Deutschland

Hintergrund: Die Magnetresonanztomographie der Skelettmuskulatur (Muskel-MRT) hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für die Diagnose und die Verlaufsbeurteilung autoimmuner inflammatorischer Myopathien (Myositis) gewonnen. Mittels Muskel-MRT lassen sich sowohl fettig-fibröse Umbauvorgänge als auch entzündlich-ödematöse Veränderungen im Muskelgewebe präzise darstellen. Die Myositis-Subtypen weisen dabei unterschiedliche Verteilungsmuster auf, was zur klinischen Differenzierung und zum besseren Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie beiträgt. In der klinischen Routine werden diese pathologischen Befunde zumeist qualitativ beschrieben. In klinischen Studien haben sich visuell-semiquantitative Bewertungssysteme (Mercuri, Fisher, Morrow) als standardisierte Beurteilungsmethode etabliert. Im Gegensatz dazu bietet ein quantitativ-volumetrischer Ansatz eine objektivere Analyse der pathologischen Veränderungen, wurde aber bislang trotz des hohen Potenzials für die Myositis kaum erforscht.
Ziele: Charakterisierung der entzündlichen Aktivität sowie des fettigen Umbaus im Muskel-MRT von Patienten mit verschiedenen Myositis-Subtypen sowie Vergleich der quantitativ-volumetrischen Analyse mit semiquantitativ-visuellen Bewertungssystemen zur Beurteilung pathologischer Befunde.
Fragestellung: Lassen sich bei den verschiedenen Myositis-Subtypen charakteristische, entitätstypische Muster in der Muskel-MRT zuverlässig differenzieren? Sind semiquantitative Bewertungsskalen zuverlässige Methoden zur Beurteilung von fettigen und ödematösen Veränderungen bei Myositis oder bietet die quantitativ-volumetrische Analyse einen signifikanten diagnostischen Zusatznutzen?
Methoden: Retrospektiv wurden MRT-Daten von 110 Patienten mit verschiedenen Subtypen der Myositis analysiert. Die Verteilung der Fälle war wie folgt: 28 Fälle mit Einschlusskörpermyositis (IBM), 25 Polymyositis (PM), 20 Dermatomyositis (DM), 15 immunvermittelte nekrotisierende Myositis (IMNM), 12 Overlap-Myositis (OM), 10 Antisynthetase-Syndrom (ASyS). Das Ausmaß des fettigen Umbaus sowie der entzündlichen Aktivität wurden quantitativ mittels volumetrischer Analyse und semiquantitativ unter Verwendung etablierter visueller Bewertungssysteme (Mercuri, Fisher, Morrow) beurteilt. Um unterschiedliche Krankheitsstadien zu berücksichtigen, wurden Beginn der Erkrankung, Dauer und klinische Aktivität evaluiert.
Ergebnisse: Patienten mit IBM wiesen signifikant stärkeren fettigen Umbau auf als Patienten mit anderen Myositis-Subtypen. Die Ausdehnung der intramuskulären Ödeme unterschied sich zwischen den Subtypen nicht signifikant. Insbesondere die unteren Extremitäten zeigten bei allen Subtypen Anzeichen von fettigem Umbau und intramuskulärem Ödem im Vergleich zu den oberen Extremitäten. Zudem war bei Patienten mit IBM eine stärkere Beteiligung der Unterschenkel festzustellen. Alle Gruppen wiesen eine relevante Beteiligung der Gesäßmuskulatur auf. Bei Vergleich der quantitativen und semiquantitativen Bewertungsmethoden zeigten bis zu 25 % der Ergebnisse Diskrepanzen.
Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Kohorte wiesen Patienten mit IBM einen häufigeren Befall der distalen Muskulatur in der Muskel-MRT auf, während die übrigen Myositis-Subtypen keine signifikanten Muster aufwiesen. Der in dieser Studie eingesetzte quantitativ-volumetrische Ansatz erfasst sowohl die Ausdehnung als auch das Muster akuter und chronischer Muskelbeteiligungen bei Myositis präzise. Während semiquantitative visuelle Bewertungssysteme eine schnellere und zugänglichere Methode für die routinemäßige Beurteilung darstellen, ermöglichen quantitative Verfahren möglicherweise eine genauere Erfassung der entzündlichen Aktivität sowie chronischer Muskelveränderungen.

DGN-WP-434

Untersuchung der Atemmuskelfunktion bei Einschlusskörpermyositis mittels Echtzeit-MRT und Deep-Learning-gestützter Lungensegmentierung

Laura Plantenberg[1], Rachel Zeng[1,2], Omar Al-Bourini[3], Ulrike Olgemöller[4], Leonie Töpert[1], Leon Lettermann[5], Sabine Hofer[1], Jens Frahm[6], Martin Uecker[7], Ali Seif[3], Jens Schmidt[1,8]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland, [3]Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Klinische und Interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland, [4]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland, [5]Universität Heidelberg, BioQuant und Institut für Theoretische Physik, Heidelberg, Deutschland, [6]Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, Biomedizische NMR, Göttingen, Deutschland, [7]Technische Universität Graz, Institute of Biomedical Imaging, Graz, Österreich, [8]Immanuel Universitätsklinik Rüdersdorf, Medizinische Hochschule Brandenburg, Abteilung für Neurologie und Schmerztherapie, Neuromuskuläres Zentrum, Rüdersdorf, Deutschland

Hintergrund: Die Einschlusskörpermyositis (IBM) zeichnet sich durch einen chronisch-progredienten, bislang unaufhaltsamen Krankheitsverlauf aus. Klinisch manifestiert sie sich typischerweise durch eine fortschreitende Schwäche und Atrophie der Extremitäten- sowie der Schluckmuskulatur. Obwohl eine Beteiligung der Atemmuskulatur als untypisch und selten bei der IBM angesehen wird, deuten mehrere Studien auf eine mögliche, bislang unterschätzte Mitbeteiligung der Atemmuskulatur hin, insbesondere einer Zwerchfellschwäche. Die frühzeitige und zuverlässige Erkennung von Atemfunktionsstörungen ist entscheidend für die Patientenversorgung und hat erheblichen Einfluss auf Morbidität und Mortalität, jedoch erreichen herkömmliche Diagnostikverfahren wie Lungenfunktionsprüfungen ihre Grenzen in frühen Krankheitsstadien.

Die Echtzeit-MRT ermöglicht die dynamische Beurteilung von Atembewegungen mit hoher zeitlicher Auflösung. Durch Kombination mit einer Deep-Learning-gestützten Lungensegmentierung werden mithilfe eines speziell trainierten neuronalen Netzwerkes die relevanten Konturen in den MRT-Sequenzen automatisch erkannt und vermessen. Damit können die MRT-Daten zeiteffizient ausgewertet und auch komplexe Atembewegungsmuster analysiert werden.

Die Echtzeit-MRT ermöglicht somit die Erfassung früher Anzeichen einer Atemmuskelschwäche, wie kürzlich in einer Pilotstudie an Patienten mit Morbus Pompe gezeigt wurde (Zeng, Al-Bourini, Lettermann et al. Real-Time MRI With Deep Learning for Efficient Evaluation of Neuromuscular Breathing Impairment. MedComm. 2026 Feb). Diese Technik bietet daher einen vielversprechenden Ansatz, um weitere Muskelerkrankungen wie die IBM mit bislang unklarer Atemmuskelbeteiligung zu untersuchen.

Ziele: Beurteilung des Vorliegens und des Schweregrades einer Atemmuskelbeteiligung bei Patienten mit IBM sowie Charakterisierung eines potenziell krankheitsspezifischen Musters.

Fragestellung: Besteht bei IBM-Patienten eine relevante Beeinträchtigung der Atemmuskelfunktion, die sich mittels Echtzeit-MRT und automatisierter Lungensegmentierung zuverlässig erfassen lässt?

Methoden: Patienten mit klinisch und histologisch bestätigter IBM und muskel-gesunde Kontrollpersonen (angepasst nach Alter, Geschlecht und BMI) erhielten eine Untersuchung mittels Echtzeit-MRT mit einer zeitlichen Auflösung von 50 ms. Diese Technik wurde mit einer U-Net-gestützten Lungensegmentierung kombiniert, um Zwerchfellbewegung und Thoraxauslenkung, sowie die Synchronität zwischen diesen Bewegungen zu quantifizieren. Außerdem wurde die Geschwindigkeit von Atembewegungen beim Sniff-Manöver erhoben. Alle IBM-Patienten erhielten zudem einen Zwerchfellultraschall und eine standardisierte Lungenfunktionstestung.

Ergebnisse: In dieser prospektiven Studie wurden 22 Patienten mit IBM (mittleres Alter 68,0 Jahre; 27 % weiblich) und 22 Kontrollpersonen (mittleres Alter 67,4 Jahre; 27 % weiblich) eingeschlossen. Die Lungenfunktionstestung ergab in der IBM-Kohorte keine Hinweise auf eine restriktive Ventilationsstörung. Der Zwerchfellultraschall ergab eine leicht verminderte Zwerchfellbeweglichkeit bei IBM-Patienten, doch war dieser Befund in der Echtzeit-MRT nicht reproduzierbar. Die Analyse unterschiedlicher Atemmanöver mittels Echtzeit-MRT ergab keine Hinweise auf eine Zwerchfellschwäche bei

IBM-Patienten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die IBM-Patienten eine leichte Zunahme der Thoraxauslenkung, was auf mögliche Veränderungen der Atemmechanik ohne eindeutige Hinweise auf eine Schwäche der Atemmuskulatur hindeutet.

Schlussfolgerungen: Diese Studie liefert eine umfassende Analyse der Atemfunktion bei IBM-Patienten und konnte keine Hinweise auf eine Schwäche der Atemmuskulatur bei IBM identifizieren. Die Echtzeit-MRT ermöglicht die Visualisierung und Quantifizierung sowohl physiologischer als auch pathologischer Atembewegungen mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Diese innovative Technik bietet eine zuverlässige, umfassende und objektive Beurteilung der Atemmuskelbeteiligung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen.

DGN-WP-449

Krankheitslast und Belastung betreuender Angehöriger bei immunvermittelten Polyneuropathien unter immunmodulatorischer Therapie

Sadaf Gholam[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Sandra Nay[1], Lea Grote-Levi[1], Friederike Salge[1], Franz Felix Konen[1], Stefan Gingele[1], Martin Klietz[1], Thomas Skripuletz[1]

[1]*Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland*

Hintergrund: Immunneuropathien wie die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) und die multifokale motorische Neuropathie (MMN) erfordern oft eine lebenslange immunmodulatorische Therapie. Während die klinische Wirksamkeit dieser Therapien gut untersucht ist, beeinflussen die chronische Symptomatik und die Therapielogistik nicht nur die Lebensqualität der PatientInnen, sondern führen auch zu einer erheblichen Belastung der betreuenden Angehörigen. Daten zur spezifischen Belastung im häuslichen Umfeld und zum Einfluss der Therapieform sind bislang jedoch begrenzt verfügbar.

Ziele: Untersuchung der krankheitsbedingten Belastung bei PatientInnen mit CIDP und MMN sowie Analyse der daraus resultierenden psychosozialen und zeitlichen Belastung ihrer betreuenden Angehörigen.

Fragestellung: Wie gestaltet sich die Symptomlast bei PatientInnen mit CIDP und MMN und welche Faktoren determinieren die Belastung der Caregiver im Alltag?

Methoden: Im Rahmen einer monozentrischen Querschnittsstudie wurden Daten von 171 PatientInnen (CIDP: n=153; MMN: n=18) sowie 133 zugehörigen Caregivern mittels standardisierter Fragebögen erhoben. Analysiert wurden klinische Parameter (u. a. Barthel-Index, Sturzfrequenz, „End-of-Dose"-Symptomatik) sowie die Angehörigenbelastung mittels einer modifizierten Caregiver Burden Scale und eines Caregiver Task Questionnaire.

Ergebnisse: In einer ersten, explorativen Analyse der Studie lag das mediane Alter der PatientInnen bei 66 Jahren, 32 % der PatientInnen waren weiblich. Trotz einer insgesamt hohen funktionellen Selbstständigkeit (Median Barthel-Index CIDP: 95 Punkte; min: 0 max: 100; Median Index MMN: 100 Punkte; min: 75 max: 100) zeigten sich erhebliche sozioökonomische Folgen: 43 % der CIDP-PatientInnen mussten ihre berufliche Tätigkeit reduzieren, verglichen mit 12,5 % ihrer Angehörigen (p: < 0,0001).

Hinsichtlich der Angehörigenbelastung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosen: Caregiver von CIDP-PatientInnen wiesen eine deutlich höhere Belastung auf, als jene von PatientInnen mit MMN (Median Burden-Score CIDP: 12; min: 0 max: 73; Median Score MMN: 2; min: 0 max: 22; p: 0,0229). Weiterhin ergab sich hier zudem ein umfangreicheres Aufgabenspektrum (Median Task-Score CIDP: 11; min: 0 max: 86 vs. Median Score MMN: 3; min: 0 max: 30; p: 0,0384). Der durchschnittliche tägliche Zeitaufwand der Unterstützung betrug bei CIDP-Angehörigen 3,1 Stunden (vs. 0,7 Stunden bei MMN).

Als Hauptbelastungsfaktoren wurden Unterstützung beim Einkauf, Medikamentengabe und Hausarbeit identifiziert. Ein End-of-Dose-Phänomen (Symptomverschlechterung vor der nächsten Gabe) wurde von 57,1 % der CIDP- und 61,1 % der MMN-PatientInnen berichtet (p: 0,80).

Schlussfolgerungen: Betreuende Angehörige von PatientInnen mit Immunneuropathien, insbesondere bei der CIDP, tragen eine milde bis moderate Alltagslast, die eng mit dem zeitlichen Umfang der geleisteten Unterstützung korreliert. Die laufende Analyse soll klären, inwieweit die Wahl der der jeweiligen Therapie die Caregiver-Belastung moduliert, um in weiteren Schritten zum Beispiel gezielte Unterstützungs- und Entlastungsstrategien für Angehörige zu entwickeln.

DGN-WP-489

Kraftverteilungsmuster der Hand- und Fingerbeugekräfte als Biomarker bei Patient*innen mit Motoneuronerkrankungen

Constanze Weber[1], Maria Wessel[2], Maren Tonnus[3], René Günther[4]

[1]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland, [2]Städtisches Klinikum Dresden Friedrichstadt, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland, [4]Sächsisches Krankenhaus Arnsdorf, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Motoneuronerkrankungen (MNE) sind seltene, progrediente Erkrankungen mit Verlust von Motoneuronen, wobei je nach Erkrankung das erste (Hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP), Primäre Lateralsklerose, PLS), zweite (Spinale Muskelatrophie, SMA) oder beide Motoneurone (Amyotrophe Lateralsklerose, ALS) betroffen sind. Klinische Überlappungen und fehlende Biomarker erschweren die frühe Diagnose und die Translation von Therapiekonzepten.
Da insbesondere die kleinen Handmuskeln krankheitsspezifische Denervierungsmuster zeigen, ist die Kraftmessung der distalen oberen Extremität als möglicher Biomarker klinisch relevant.
Distale Kraftverteilungsmuster der Hand lassen sich durch die Messung der Einzelfingerbeugekraft detektieren und ermöglichen die Berechnung des Kraftdefizits (Force deficit, FD). Das FD beschreibt die reduzierte Kraft eines Fingers beim gemeinsamen Handschluss im Vergleich zur Einzelfingerkraftmessung und kann Hinweise auf die neuromuskuläre Kontrolle sowie die Differenzierung zentraler und peripherer Paresen geben.
Ziele: Ziel der Studie ist die Untersuchung der maximalen willkürlichen isometrischen Handschluss- und Fingerbeugekräfte (MHFK) an End- und Mittelgliedern und des FD, um krankheitsspezifische Muster des Kraftverlustes bei den verschiedenen MNE als mögliche Biomarker charakterisieren zu können.
Methoden: In die monozentrische Querschnittsstudie wurden 41 Patient*innen (weiblich n=22, männlich n=19, Alter $\bar{x}$ = 49,6 Jahre) mit MNE (ALS n=10, HSP n=11, PLS n=7, SMAII n=5, SMAIII n=8) und 36 gesunde Kontrollpersonen (GKP) (weiblich n=21, männlich n=15, Alter $\bar{x}$ 47,4 Jahre) eingeschlossen.
Die MHFK wurde mit dem Hand- und Fingerdynamometer HFD 200 für beide Hände erfasst. Es wurden relative Fingerbeugekräfte, bezogen auf die Handschlusskraft, und das Kraftdefizit (∑Fingerbeugekräfte/Handschlusskraft) berechnet.
Zudem wurden Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere (ALSFRS-R), Parameter der Lungenfunktion (FVC, PEF, FEV1) und elektrophysiologische Parameter (MUNIX, MUSIX, CMAP) der Handmuskulatur sowie die klinische Beurteilung nach den MRC-Kriterien erhoben.
Ergebnisse: Die MHFK konnte für alle Erkrankungsgruppen erfasst werden. Die MHFK zeigte moderate bis starke positive Korrelationen mit CMAP, MUNIX, MRCsumScore und ALSFRS-R (0,353≤R≤0,828). Die MHFK zeigte moderate bis starke negative Korrelationen mit MUSIX (-0,645≤R≤-0,337). Korrelationen zwischen PEF bzw. FEV1 mit den MHFK konnten nur für einige MHFK-Parameter nachgewiesen werden.
Signifikante Unterschiede der absoluten MHFK ergaben sich für die SMAII-Patient*innen (Handschlusskraft der Mittelglieder rechts, IIV4R $\bar{x}$ 24,7N ± 15,9N) im Vergleich zu den GKP (IIV4R $\bar{x}$ 423,2N ± 157,2N) und den anderen Erkrankungsgruppen (ALS IIV4R $\bar{x}$ 268,1N ± 156,5N; PLS IIV4R $\bar{x}$ 318,1N ± 102,5N; HSP IIV4R $\bar{x}$ 338,9N ± 170,9N). Für die ALS-Patient*innen konnte für die Kraft des II. Fingers (Fingerbeugekraft Endglied II. Finger rechts, II2R $\bar{x}$ 38,6N ± 30,3N) ein signifikanter

Unterschied zu den GKP (II2R x̄ 81,9N ± 27,5N) festgestellt werden. Insbesondere bei der Kraft der II. Fingers zeigten sich krankheitsspezifische Kraftunterschiede. Zur Differenzierung von ALS bzw. PLS gegenüber SMAII wurden ROC-Analysen durchgeführt, dabei ergaben insbesondere die relativen Fingerbeugekräfte der Endglieder des II. und III. Fingers und das FD gute diagnostische Trennschärfen. Die ROC-Analyse des FD der Endglieder der rechten Hand für die Unterscheidung der Erkrankungsgruppen PLS und SMAII eine AUC von 0,97 (95%-KI: 0,89-1,00).
Schlussfolgerungen: Die MHFK stellt einen möglichen Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsschwere von MNE dar. Es zeigten sich distale krankheitsspezifische Kraftverteilungsmuster. Die Erfassung relativer Fingerbeugekräfte und FD kann eine Möglichkeit darstellen, zwischen Erkrankungen des 1. und 2. Motoneurons zu differenzieren.

DGN-WP-496

Tofersen in SOD1-ALS: Clinical outcomes and neurofilament light-chain response in a multicenter observational study over 45 months

Peggy Schumann[1,2], Patrick Weydt[3,4], Susanne Petri[5,6], Ute Weyen[7], Meike Bettina Göricke[8], Matthias Boentert[9], Julian Conrad[10], Hanna Sophie Lapp[11], André Maier[1], Yasemin Koc[1], Felix Kolzarek[2], Sarah Bernsen[1,12], Ivan Valkadinov[10], Maximilian Vidovic[11], Susanne Spittel[1,2], Christoph Münch[1,2], Peter Körtvelyessy[1], Thomas Meyer[1]
[1]Charité - 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, Germany, [2]Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Germany, [3]Bonn University, Bonn University, Department for Neurodegenerative Disorders, Bonn, Germany, [4]DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Bonn, Bonn, Deutschland, [5]Diakovere Henriettenstift and Friederikenstift, Department of Neurology, Hannover, Germany, [6]Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Germany, [7]Ruhr-University Bochum, BG-Kliniken Bergmannsheil, Department of Neurology, Bochum, Germany, [8]Universitätsmedizin Goettingen, Department of Neurology, Goettingen, Germany, [9]Klinikum Osnabrueck, Neuromedizinisches Zentrum, Osnabrueck, Germany, [10]University Medicine Mannheim, Heidelberg University, Mannheim Center for Translational Medicine, Neurology Department, Division for Neurodegenerative Diseases, Mannheim, Germany, [11]Technische Universität Dresden, University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Neurology, Dresden, Germany, [12]Bonn University, Department for Neurodegenerative Disorders, Bonn, Germany

Objectives: This multicenter study evaluated long-term clinical outcomes and serum neurofilament light chain (NfL) course during tofersen treatment in SOD1-ALS and investigated response pattern over a period of 45 months.
Methods: Twenty-six SOD1-ALS patients treated with tofersen were analyzed for NfL and ALS progression (ALSPR) measured by a change of the ALSFRS-R per month. Response classification was based on individual linear regression. NfL response was defined as a negative slope of log NfL (sustained NfL reduction), ALSPR response as a non-negative ALS ALSPR (unchanged or slowed ALS progression). Four response groups were defined: full responders, NfL responders, ALSPR responders, and non-responders.
Results: Tofersen treatment was 33 months (median; range 9-45). NfL before treatment was 55.2 pg/ml (median; 36.8-68.5), median ALSFRS-R was 36 points (30-42), median ALSPR was 0.4 (median, 0.2-0.8) and disease duration was 32.7 months (median, 15.9-51.3). 73.1% (n=19) were full responders demonstrating a median NfL reduction of −66.5% (−78.3% to −53.6%) and median change of -0.45 ALSPR (-0.65 to -0.32) during treatment. NfL responders (11.5%, n=3) showed NfL reduction of -82.3% (−84.9% to −62.9%) despite non-response in terms of ALSPR (median treatment-period ALSPR 0.11, 0.08 to 0.18).
ALSPR responders (11.5%, n=3) showed stable ALSPR and no relevant NfL response (median slope 0.003 log NfL, 0.001-0.014). One patient (3.8%) was considered a non-responder showing neither NfL reduction nor ALSPR stabilization. A relapse of ALSPR occurred in one patient (4.5%) at months 26.7.

Conclusions: In this long-term clinical experience with tofersen over up to 45 months, most patients showed sustained NfL reduction and stabilization of ALS progression. These findings support the disease-modifying activity of tofersen in clinical practice. Further longitudinal observation will clarify the durability of clinical benefit in SOD1-ALS.

DGN-WP-528

Serum muscle parameters as biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy

Hanna Sophie Lapp[1], René Günther[2]
[1]*Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, 01309, Deutschland,*
[2]*Universitätsklinikum Dresden, Sächsisches Krankenhaus Arnsdorf, Dresden, Deutschland*

Hintergrund: Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung, die durch Mutationen im *SMN1*-Gen zur Degeneration spinaler Motoneurone führt. Klinisch ist die Erkrankung durch eine fortschreitende proximal betonte Muskelschwäche und -atrophie gekennzeichnet. Nachdem die Erkrankung für Jahre nur symptomatisch behandelt werden konnte, wurden im letzten Jahrzehnt effektive krankheitsmodifizierende Therapien zugelassen, die die Behandlung der SMA revolutioniert und den Krankheitsverlauf drastisch verändert haben. Diese neuen Therapiemöglichkeiten haben zu einem zunehmenden Bedarf an Biomarkern geführt, die die Therapieeffekte messen und die Therapieentscheidungen unterstützen können. Trotz intensiver Forschung konnten bisher keine neuen Biomarker in der klinischen Routine etabliert werden.
Ziele: Ziel der Studie war es, das Biomarkerpotenzial etablierter (Kreatinkinase [CK], Kreatinin [Crn], Myoglobin [Myo], Troponin T[TNT]) und experimenteller (Myostatin [MST], Neurofilament-Leichtkette [NfL]) Serum-Biomarker bei erwachsenen SMA-Patienten sowohl im unbehandelten Zustand als auch unter Therapie zu untersuchen.
Fragestellung: Können Muskeldestruktions- und Neurodegenerationsmarker im Serum als geeignete Biomarker für Krankheitsschwere und Therapieansprechen bei der SMA dienen?
Methoden: Im Rahmen der vorliegenden multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie mit prospektiv erhobenen Daten wurden klinische Daten und Serumproben von Patienten mit genetisch gesicherter SMA aus verschiedenen lokalen und nationalen Registern erhoben. Analysiert wurden Serumparameter (CK, Crn, Myo, TNT, MST, NfL) und klinische Funktionsscores vor und unter Behandlung mit Nusinersen oder Risdiplam über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 125 Patienten mit SMA Typ 2 und 3 in die Studie eingeschlossen. Im therapie-naiven Zustand waren die Muskeldestruktionsparameter bei etwa einem Drittel der Patienten erhöht (CK: 35%, Myo: 29%, TNT: 36%), während Crn als Surrogatmarker für die Muskelmasse bei 90% der Patienten erniedrigt war. Sowohl die etablierten (CK, Myo, TNT, jeweils $p < 0.001$) als auch die experimentellen (MST, $p = 0.012$) Muskeldestruktionsparameter waren bei Patienten mit SMA Typ 3 signifikant höher als bei Patienten mit Typ 2. Das NfL war in 50% der Patienten erhöht, jedoch gab es keine Unterschiede zwischen den SMA Subtypen. Die Muskeldestruktionsparameter korrelierten mit den Funktionsscores, während das NfL negative Korrelationen aufwies. MST korrelierte sowohl mit Muskeldestruktionsparametern als auch NfL. 76.0% der Patienten erhielten eine Therapie mit Nusinersen. Nach zwei Jahren unter der Therapie fielen die Serumlevel der Muskelparameter signifikant ab (CK -0.4 µkat/l, $p = 0.027$; MST -42.7 pg/ml, $p = 0.024$), während die motorischen Funktionsscores (Revised Upper Limb Module +2 Punkte, $p = 0.03$) anstiegen. Unter Therapie mit Risdiplam waren die Ergebnisse heterogen.
Schlussfolgerungen: Muskeldestruktionsparameter im Serum können zwischen den Subtypen der SMA unterscheiden und Therapieeffekte von Nusinersen beschreiben. Somit stellen sie vielversprechende, einfach in die klinische Routine einzubindende Biomarker zur Einschätzung von Krankheitsschwere und Therapieansprechen bei der SMA dar. Besonders Myostatin könnte aufgrund seiner möglichen Verbindung zu Muskel- und neurodegenerativen Prozessen sowie in Anbetracht der neuen, Myostatin-adressierten Therapieoptionen eine interessante Rolle spielen.

DGN-WP-543

Den natürlichen Krankheitsverlauf der der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Zeitalter neuer Therapien verstehen: Daten aus dem SMArtCARE-Register

Hanna Sophie Lapp[1], René Günther[2]
[1]*Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland,*
[2]*Universitätsklinikum Dresden, Sächsisches Krankenhaus Arnsdorf, Dresden, Deutschland*

Hintergrund: Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist die häufigste genetische neuromuskuläre Erkrankung im Kindesalter und führt zu fortschreitender Muskelschwäche und -atrophie. In den vergangenen zehn Jahren haben neue krankheitsmodifizierende Therapien den klinischen Verlauf der Erkrankung grundlegend verändert.
Ziele: Ziel dieser Registerstudie ist es, die unbehandelten Krankheitsverläufe über verschiedene SMA-Subtypen hinweg zu charakterisieren und einen Rahmen für die Interpretation von Therapieeffekten zu schaffen.
Fragestellung: Wie stellt sich der natürliche Krankheitsverlauf der SMA dar, und wie unterscheiden sich die unbehandelten Krankheitsverläufe zwischen den verschiedenen Subtypen?
Methoden: Wir schlossen Daten von 572 Patienten mit genetisch bestätigter SMA aus dem SMArtCARE-Register ein. Dabei handelt es sich um ein professionell geführtes, multizentrisches Register aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Es wurden Daten zu grundlegenden und krankheitsspezifischen demografischen Merkmalen sowie zum Erreichen motorischer Meilensteine erhoben.
Ergebnisse: 287 Patienten waren männlich (50.2 %), und 344 Patienten waren Kinder (60.1 %). Die meisten Patienten wurden als SMA Typ 3 klassifiziert (47.4 %), gefolgt von Typ 2 (34.0 %), Typ 1 (17.0 %) und Typ 4 (1.6 %). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 2.7 Monaten für Typ 1, 9.3 Monaten für Typ 2, 4.1 Jahren für Typ 3 und 33.8 Jahren für Typ 4. Sowohl die SMN2-Kopienzahl als auch das Geschlecht hatten einen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsalter (jeweils $p < 0.001$), wobei bei Frauen mit SMA Typ 3 ein früherer Krankheitsbeginn beobachtet wurde als bei Männern, jedoch nicht bei anderen Subtypen. Höhere SMN2-Kopienzahlen waren mit dem Erreichen motorischer Meilensteine assoziiert ($p \leq 0.003$), und die Krankheitsverläufe unterschieden sich zwischen den SMA-Subtypen. Patienten mit SMA Typ 2 verloren motorische Meilensteine früher als diejenigen mit Typ 3 ($p \leq 0.006$).
Schlussfolgerungen: Unsere Studie erweitert das aktuelle Wissen über den natürlichen Verlauf des SMA-Phänotyps und bestätigt deutliche Unterschiede in den Krankheitsverläufen zwischen den Subtypen. Sie liefert damit einen Rahmen für die Interpretation von Therapieeffekten bei SMA.

DGN-WP-545

Neurofilament Trajectories Under Tofersen Therapy in ALS: A D50-Based Analysis

Dilan Mustu[1], Julia Meyer[1], Isabelle Buchholz[1], Behnaz Farahi Ghasraboonasr[1], Sophie Dalbert[1], Janina von der Gablentz[1], Julian Großkreutz[1]
[1]*Precision neurology of neuromuscular diseases, Luebeck, Germany*

Background: ALS is a rare neurodegenerative, multisystemic disease that primarily affects motor neurons, leading progressive muscle loss and eventually death in 2 to 3 years from the symptom onset due to respiratory failure.[1,2]
Therapy with the antisense oligonucleotide tofersen may slow disease progression in ALS patients with SOD1 mutation, though responses differ between patients Neurofilament levels have been established as sensitive pharmacodynamic biomarkers to monitor axonal damage and also treatment response in trials with tofersen.[3,4,5] As ALS progression varies among patients, there is a need for precise stratification to assess therapeutic response. The prognosis of ALS is currently followed using the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R).[6] A new model, D50, is defined as the time (in months) it takes for ALS patients to lose 50% of their total functionality. It uses the patient's past and current scores to create a personalized curve. By normalizing the D50 of every patient (rD50), patients with different speed of disease progression can be compared. This allows us to understand not only the patient's current disease phase but also the time frame in which this loss occurred, thereby providing a better assessment of the disease's aggressiveness.[7,8]
Objectives: Our study aims to evaluate neurofilament levels under Tofersen treatment using the D50 disease progression model to distinguish differences in response between rapid and slow progressors.
Question: How is the alteration in neurofilament levels under Tofersen treatment in our cohort? Can we demonstrate the expected decline better with individual disease aggressiveness as defined by the D50 model, and does the treatment response differ across different progression rates?
Methods: This study analyzes serum and cerebrospinal fluid (CSF) samples from SOD1 mutated patients for neurofilament concentrations using ELISA. Disease aggressiveness is quantified using the D50 model, which is defined as the time (in months) it takes for half of the total functionality loss. Patients are then stratified based on their disease phases and D50 values to evaluate individual progression curve correlating with neurofilament levels under treatment response.
Results: Our analysis shows a significant reduction in NfL levels under Tofersen therapy. Preliminary stratification suggests that the NfL decline correlates with the individual progression rate and disease aggressiveness. However, starting medication at a late stage of the disease could not stop disease progression.
Conclusions: Integrating the D50 model into biomarker analysis especially in treatment response allows for a more precise interpretation of tofersen effect, especially among a heterogeneous patient group. It also allows a better understanding of individual treatment responses.

References:

1. Feldman et al., "Amyotrophic Lateral Sclerosis."
2. Vasta et al., "Changes to Average Survival of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (1995–2018)."
3. Benatar et al., "Amyotrophic Lateral Sclerosis Caused by SOD1 Variants."
4. Miller et al., "Long-Term Tofersen in SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis."
5. Miller et al., "Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1
6. Cedarbaum et al., "The ALSFRS-R." ALS."
7. Steinbach et al., "Applying the D50 Disease Progression Model to Gray and White Matter Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis."
8. Dreger et al., "Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Chain (NfL) Predicts Disease Aggressiveness in Amyotrophic Lateral Sclerosis."

DGN-WP-564

Target-Switch von CD19 zu BCMA bei refraktärem MG-LEMS-Overlap: Sequenzielle Therapie mit bispezifischen T-Zell-Engagern

Niklas Huntemann[1], Menekse Oeztuerk[2,3], Stefanie Schreiber[4], Stefanie Lichtenberg[5], Lars Masanneck[5], Thomas Ulrych[6], Dimitrios Mougiakakos[7], Sascha Dietrich[6], Sven G. Meuth[1], Tobias Ruck[2,3]

[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Universität Münster, Münster, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [3]Heimer-Institut für Muskelforschung, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland, [6]Klinik für Hämatologie und Onkologie & Centrum für Integrierte Onkologie Aachen Bonn Köln Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland, [7]Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie und Zelltherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Bispezifische T-Zell-Engager (BiTEs) stellen ein innovatives therapeutisches Prinzip für Erkrankungen mit B-Zell-dominierter Pathophysiologie dar. Ursprünglich für die Behandlung von B-Zell-Malignomen entwickelt, vermitteln BiTEs durch die simultane Bindung zweier unterschiedlicher Antigene die Ausbildung einer immunologischen Synapse zwischen T-Zelle und Zielzelle und induzieren eine T-Zell-vermittelte zytotoxische Elimination der Zielzelle. Aufgrund ihrer geringeren Molekülgröße und ihres T-Zell-vermittelten Wirkmechanismus können BiTEs im Vergleich zu monoklonalen Antikörpern persistierende gewebsständige Zielpopulationen effektiver adressieren. Gegenüber CAR-T-Zell-Therapien weisen sie zudem eine geringere logistische Komplexität, niedrigere Kosten, bessere Steuerbarkeit sowie ein günstigeres Sicherheitsprofil auf. Für ihren Einsatz bei (neuro-)immunologischen Erkrankungen liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Insbesondere verbleibt unklar, ob bei sekundärem Wirkverlust ein Wechsel des Zielantigens sinnvoll sein kann.
Ziele: Ziel war die Untersuchung der sequenziellen Behandlung eines Overlap-Syndroms aus einer Myasthenia gravis (MG) sowie einem Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom (LEMS) mit zunächst Blinatumomab (CD3×CD19) und anschließend Teclistamab (CD3×BCMA).
Methoden: Behandelt wurde eine 60-jährige Patientin, bei der sich im November 2021 ein MG-LEMS-Overlap-Syndrom mit Nachweis von Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörpern sowie Antikörpern gegen spannungsabhängige Calciumkanäle (VGCC) manifestierte. Auch unter einer multimodalen Immuntherapie, darunter Efgartigimod, kam es zu einer anhaltenden klinischen Beeinträchtigung sowie rezidivierenden myasthenen Krisen.
Ergebnisse: Unter Blinatumomab zeigte sich trotz des zuvor hochrefraktären Verlaufs ein rasches klinisches Ansprechen mit deutlicher Verbesserung der Gehfähigkeit sowie gesteigerter körperlicher Aktivität im digitalen Monitoring. Der MG Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score verbesserte sich von 9 auf 2 Punkte und der Quantitative MG (QMG)-Score von 19 auf 7 Punkte (Abbildung 1). Korrespondierend ergab sich eine B-Zell-Depletion mit Reduktion der Autoantikörpertiter. Im weiteren Verlauf kam es nach sechs Monaten zu einer schleichenden klinischen Verschlechterung (MG-ADL: 6; QMG: 11). Klinisch imponierte insbesondere eine progrediente axiale Schwäche als Korrelat der zugrunde liegenden LEMS-Komponente. Parallel hierzu zeigten sich eine B-Zell-Repopulation sowie ein erneuter Anstieg, insbesondere der VGCC-Autoantikörper, sodass die Indikation für eine erneute BiTE-Therapie gestellt wurde. Zwecks Depletion des für die persistierende Autoantikörperproduktion relevanten Kompartiments, einschließlich langlebiger CD19-negativer Plasmazellen sowie Gedächtnis-B-Zellen, erfolgte mit dem Einsatz von Teclistamab ein Wechsel des Zielantigens auf BCMA.
Hierunter zeigte sich eine nochmals ausgeprägtere klinische Besserung (MG-ADL: 3; QMG: 3) mit anhaltender Regredienz insbesondere der LEMS-Symptomatik über einen Beobachtungszeitraum von aktuell 518 Tagen. Gleichzeitig fielen die Autoantikörpertiter unter die Nachweisgrenze ab. Zum Zeitpunkt des Kongresses werden zusätzliche Immunphänotypisierungsdaten einschließlich T- und B-Zell-Rezeptor-Sequenzierungen vorliegen.
Hinsichtlich des Sicherheitsprofils trat unter Blinatumomab ein mildes Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. Unter Teclistamab entwickelte sich zusätzlich eine substitutionspflichtige Hypogammaglobulinämie.

Schlussfolgerungen: Der vorliegende Fall zeigt, dass BiTEs eine wirksame Behandlungsoption bei hochrefraktären B-Zell-vermittelten neuroimmunologischen Erkrankungen darstellen. Darüber hinaus legt dieser erstmalige Bericht über eine sequenzielle BiTE-Therapie bei einer Autoimmunerkrankung nahe, dass nach unzureichender Langzeitkontrolle unter einer CD19-gerichteten Therapie ein Wechsel auf BCMA als Zielantigen eine tiefe Remission induzieren kann. Dies spricht zudem dafür, dass in der Immunpathophysiologie der MG und des LEMS unterschiedliche B-Zell- beziehungsweise Plasmazellkompartimente krankheitsrelevant sind. Entsprechend könnte eine CD19-gerichtete Therapie insbesondere bei dominanter MG-Aktivität wirksam sein, während eine BCMA-gerichtete Therapie bei einer durch langlebige Plasmazell-Kompartimente geprägten LEMS-Komponente zusätzliche Vorteile bieten könnte.

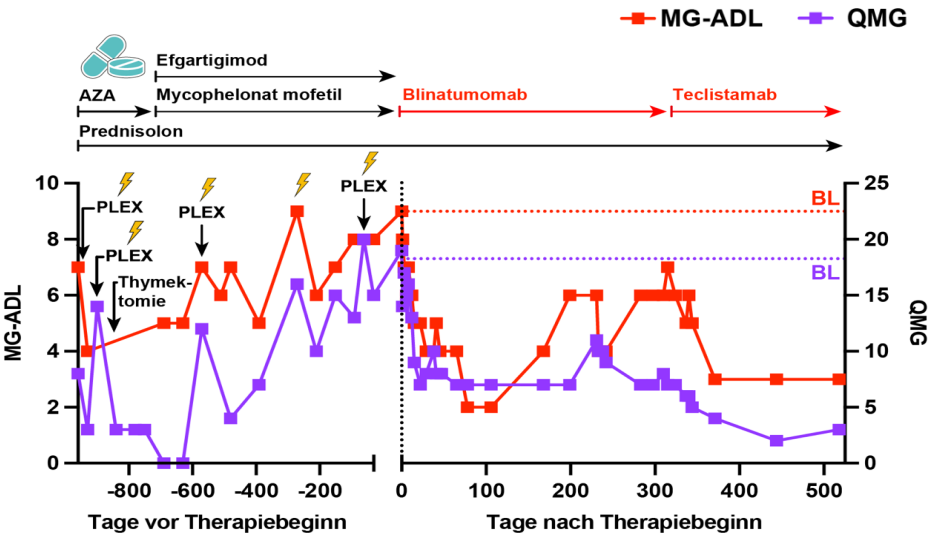


Abbildung 1: Klinischer Verlauf unter sequenzieller BiTE-Therapie. AZA: Azathioprin, BL: Baseline, PLEX: Plasmapherese.

DGN-YT-26

Maximale inspiratorische Kraft (MIP) als Atemfunktionsparameter bei Mysthenia gravis

Caroline Wunderlich[1], Anna Mück[2], Vasilios Tsoutsikas[1], Heidrun Krämer-Best[2], Franz Blaes[1]
[1]Klinikum Oberberg, Gummersbach, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Gießen, Neurologie, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Myasthenia gravis (MG) ist eine autoimmun bedingte Erkrankung mit einer übermäßigen Ermüdbarkeit der Muskulatur. Viele Patienten geben im MG-ADL Score zumindest eine Belastungsdyspnoe an, die Messung der Atemfunktion erfolgt in der Regel über die forcierte Vitalkapazität (FVC). Da die FVC als Exspirationstest das Diaphragma als Hauptatemmuskel nicht erfasst, haben wir die maximale inspiratorische Kraft (MIP) bei unseren Patienten regelhaft miterfasst.
Methode: Wir haben hier retrospektiv 85 MG Patienten daraufhin untersucht, ob der MIP die im MG-ADL angegebenen Atembeschwerden besser erfassen kann, als die FVC. Patienten mit einer Lungenerkrankung wurden von der Analyse ausgeschlossen.
Resultate: 34/85 Pat (40.0%) haben im MG-ADL keine Einschränkung der Atmung (MG-ADL Atmung 0) angegeben, 51/85 (60.0%) haben eine Belastungs- oder Ruhedyspnoe (MG-ADL Atmung 1 oder 2 Punkte) angegeben. Jeweils 6/34 (17.6%) der MG-ADL Atmung 0-Patienten hatten eine pathologische FVC oder MIP. Bei den MG-ADL Atmung 1 oder 2-Patienten hatten 12/51 (23.5%) eine pathologische FVC und 23/51 (45.0%) eine pathologische MIP ($p<0.05$). 29/51 (56.8%) Patienten in dieser Gruppe (MG-ADL Atmung 1 oder 2) zeigten in mindestens einem der Tests (FVC und/oder MIP) ein pathologisches Ergebnis.
Schlussfolgerung: Insgesamt zeigt sich, dass die Messung des MIP bei Myasthenia gravis-Patienten mit subjektiv empfundener Einschränkung der Atmung deutlich sensitiver in der Erfassung einer Atemmuskelstörung ist, als nur die FVC Messung.

DGN-YT-61

Kardio-unabhängige Troponin-T-Erhöhung bei Myopathien und Myositiden

Sabrina Ege[1], Dominik Buckert[2], Nam Nguyen-Younossi[1], Jochen H. Weishaupt[1], Angela Rosenbohm[1]
[1]Universitätsklinik Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland, [2]Universitätsklinik Ulm, Innere Medizin II - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Kardiales Troponin T (cTnT) ist ein etablierter Biomarker zur Detektion myokardialer Schädigung. In den letzten Jahren wurde jedoch wiederholt über chronisch erhöhte cTnT-Werte bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) berichtet, ohne dass klinische oder bildgebende Hinweise auf eine kardiale Beteiligung vorlagen. Als mögliche Ursache wird unter anderem eine Re-Expression kardialer Troponin-T-Isoformen im degenerierenden Skelettmuskel diskutiert. Ob erhöhte cTnT-Werte auch bei anderen neuromuskulären Erkrankungen auftreten und somit ein generelles Phänomen bei Skelettmuskelerkrankungen darstellen, ist bislang nicht ausreichend untersucht.
Ziele: Ziel der Studie ist die systematische Untersuchung von Troponin-T-Werten bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen und die Überprüfung der Hypothese, dass Troponin-T-Erhöhungen nicht nur bei ALS, sondern bei einer Vielzahl neuromuskulärer Erkrankungen auftreten und überwiegend durch die zugrunde liegende Skelettmuskelerkrankung und nicht durch eine kardiale Pathologie erklärbar sind.
Fragestellung: Im Rahmen der Studie sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:
1. Wie häufig treten erhöhte Troponin-T-Werte bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen auf?
2. Ist diese Troponin-T-Erhöhung auf eine kardiale Beteiligung oder die neuromuskuläre Erkrankung zurückzuführen?

3. Korreliert die Troponin-T-Erhöhung bei neuromuskulären Erkrankungen mit dem Ausmaß der im Muskel-MRT festgestellten Muskelschädigung?

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Ulm. Eingeschlossen werden Patienten mit Morbus Pompe, fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie (FSHD), Einschlusskörpermyositis (IBM) sowie erworbenen Myositiden, bei denen im Rahmen der klinischen Routine Troponin-T-Werte bestimmt wurden und eine kardiale Basisdiagnostik vorlag. Ausgewertet werden klinische Routinedaten seit 2011. Erhobene Parameter umfassen Troponin-T, CK, CK-MB, NT-proBNP, EKG, transthorakale Echokardiographie, Kardio-MRT-Befunde sowie Muskel-MRT-Befunde. Die Patienten werden hinsichtlich des Vorliegens einer kardialen Beteiligung klassifiziert. Zudem erfolgt eine Analyse der Troponin-T-Werte zwischen den Patientengruppen sowie eine Untersuchung der Korrelation zwischen Troponin-T-Werten und dem Ausmaß der im Muskel-MRT festgestellten Muskelschädigung, sofern verfügbar.

Ergebnisse: In die bisherige Auswertung wurden über 50 Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen eingeschlossen. Bei etwa der Hälfte der Patienten fanden sich erhöhte Troponin-T-Werte. Der größte Anteil erhöhter Troponin-T-Werte zeigte sich bisher bei Patienten mit Einschlusskörpermyositis und fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie, während erhöhte Werte bei Patienten mit entzündlichen Myositiden vergleichsweise seltener beobachtet wurden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit erhöhtem Troponin-T konnte keine relevante kardiale Beteiligung nachgewiesen werden, sodass die Troponin-T-Erhöhung im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden neuromuskulären Erkrankung interpretiert wurde.

Schlussfolgerungen: Erhöhte Troponin-T-Werte treten nicht nur bei ALS, sondern auch bei verschiedenen anderen neuromuskulären Erkrankungen häufig auf und sind in der Mehrzahl der Fälle nicht durch eine kardiale Beteiligung erklärbar. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass Troponin-T bei neuromuskulären Erkrankungen als unspezifischer Marker der Skelettmuskelschädigung auftreten kann. Die differenzierte Interpretation erhöhter Troponin-T-Werte ist daher bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen klinisch relevant, um unnötige kardiologische Diagnostik zu vermeiden und Troponin-T-Erhöhungen korrekt einzuordnen.

DGN-YT-68

Einsatz der FcRn-Modulation bei CIDP - erste Erfahrungen im klinischen Alltag

Marleen Meinert[1], Franz Felix Konen[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Frauke Stascheit[2], Stefan Gingele[1], Anna Lena Fisse[3], Rafael Klimas[3], Jeremias Motte[3], Kalliopi Pitarokoili[3], Katharina Kneer[4], Alexander Maximilian Grimm[4], Felix Kohle[5], Michael Schroeter[5], Noah Tjiang[5], Alina Sprenger-Svacina[6], Martin Kurt Richard Svacina[6], Clemens Warnke[6], Achim Berthele[7], Thomas Skripuletz[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland, [2]Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Neuroscience Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [3]St. Josef-Krankenhaus Ruhr Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Neurologie, Tübingen, Deutschland, [5]Universität Köln mit Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, medizinische Fakultät, Köln, Deutschland[6]Universitätsklinik Gießen und Marburg, Philips-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland,[7]TUM Universitätsklinikum - Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine seltene, autoimmunvermittelte Erkrankung, die sich typischerweise durch symmetrische, progrediente Muskelschwäche, sensible Störungen und abgeschwächte oder fehlende Reflexe manifestiert (Van den Bergh et al., 2021). Die Diagnose basiert auf der klinischen Symptomatik in Kombination mit elektrophysiologischen Untersuchungen, die eine demyelinisierende Neuropathie nachweisen, sowie Nervenultraschall und Liquordiagnostik.

Therapeutisch gelten Glukokortikoide sowie intravenöse Immunglobuline (IVIg) als etablierte Erstlinientherapien. Seit Juni 2025 ist mit Modulation des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) ein neuer Wirkmechanismus zugelassen worden und Efgartigimod alfa als Zweitlinientherapie für therapieresistente Verläufe vorgesehen. Weitere FcRn-Modulatoren befinden sich aktuell in klinischer Prüfung (Allen et al., 2024). Bislang liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, wie und wann eine Umstellung z.B. von IVIg erfolgen sollte, wie im Falle eines Ansprechens eine Intervallverlängerung gelingen kann und was im Falle eines fehlenden Therapieansprechens zu tun ist.

Ziele: In einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie werden der Effekt der FcRn-Modulation auf klinische und patientenberichtete Outcomes gemessen und mögliche Faktoren auf das Therapieansprechen evaluiert.

Fragestellung: Was sind die aktuellen Erfahrungen des Einsatzes der FcRn-Modulatoren bei CIDP im klinischen Alltag? Lassen sich Prädiktoren für das Therapieansprechen identifizieren?

Methoden: Bei Patienten mit Diagnose einer CIDP und Verschlechterung unter vorheriger Therapie wurden unter Therapie mit einer FcRn-Modulation INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Score, MRC (Medical Research Council)-Sum-Score, Handkraft (mittel Vigorimetrie) und verschiedene Gangtestungen durchgeführt. Bei einem Teil der Patienten mit verfügbarem Biomaterial wurden u.a. Neurofilamente Leichtketten (NfL), saures Gliafaserprotein (GFAP) und Kappa freie Leichtketten (KFLC) im Serum bestimmt.

Ergebnisse: Zum aktuellen Zeitpunkt lagen von insgesamt die 3-Monats-Verlaufsdaten von 45 Patienten aus der multizentrischen Erhebung vor. 20% waren Frauen (9/45) mit einem mittleren Alter bei Therapiestart von 63,4 Jahren. Bei 12/45 Patienten musste die Therapie aufgrund eines fehlenden Ansprechens oder einer frühen, paradoxen Reaktion mit klinischer Verschlechterung beendet werden.

Die Datenakquise und -analyse wird weiter fortgesetzt und die finalen Daten auf dem Kongress präsentiert.

Schlussfolgerungen: Bislang stellt sich die FcRn-Modulation bei CIDP als effektiver Wirkmechanismus in therapierefraktären Fällen dar. Nichtsdestotrotz zeigen sich auch hier Patienten, die nicht ansprechen.

Referenzen:

Allen, J.A., Lin, J., Basta, I., Dysgaard, T., Eggers, C., Guptill, J.T., Gwathmey, K.G., Hewamadduma, C., Hofman, E., Hussain, Y.M., Kuwabara, S., Le Masson, G., Leypoldt, F., Chang, T., Lipowska, M., Lowe, M., Lauria, G., Querol, L., Simu, M., Suresh, N., Tse, A., Ulrichts, P., Van Hoorick, B., Yamasaki, R., Lewis, R.A., et al. (2024). Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 23, 1013–1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00309-0.

Dziadkowiak, E., Waliszewska-Prosół, M., Nowakowska-Kotas, M., Budrewicz, S., Koszewicz, Z., and Koszewicz, M. (2021). Pathophysiology of the Different Clinical Phenotypes of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP). Int. J. Mol. Sci. 23, 179. doi: 10.3390/ijms23010179. DOI: 10.3390/ijms23010179.

Van den Bergh, P.Y.K., van Doorn, P.A., Hadden, R.D.M., Avau, B.,

Vankrunkelsven, P., Allen, J.A., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P.H., Cornblath, D.R., Eftimov, F., Goedee, H.S., Harbo, T., Kuwabara, S., Lewis, R.A., Lunn, M.P., Nobile-Orazio, E., Querol, L., Rajabally, Y.A., Sommer, C., and Topaloglu, H.A. (2021). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur. J. Neurol. 28, 3556–3583. DOI: 10.1111/ene.14959.

DGN-YT-94

Strukturelle Veränderungen der Spinalganglien und des N. ischiadicus bei CIDP – eine quantitative MRT-Pilotstudie

Katharina Alexandra Fischer[1], Magnus Schindehütte[2], Kathrin Doppler[1]
[1]Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Würzburg, Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland

Die chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist die häufigste periphere immunvermittelte Neuropathie mit variablen klinischen Verläufen. Durch eine fehlgeleitete Immunantwort entstehen demyelinisierende und axonale Schäden an den peripheren Nerven, die zu progredienter Muskelschwäche, sensiblen Defiziten sowie Areflexie führen können.

Studien zeigen, dass ca. 60 % der CIDP-Patienten an Schmerzen leiden. Bislang existiert kein standardisiertes Verfahren, um diese Schmerzen zu objektivieren oder einem pathophysiologischen bzw. anatomischen Korrelat zuzuordnen. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen spielen die Spinalganglien, die alle primär sensiblen Neurone beherbergen.

Ihre genaue funktionelle Beteiligung an der Schmerzgenese ist noch nicht vollständig geklärt; sie stellen jedoch einen potenziellen Angriffspunkt in der Schmerztherapie dar. In den letzten Jahren hat die MRT der Spinalganglien in der Schmerzforschung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Basierend auf Erkenntnissen zu strukturellen Spinalganglienveränderungen bei Erkrankungen wie Morbus Fabry oder Neurofibromatose Typ 1 sollte mittels MRT untersucht werden, ob auch bei CIDP-Patienten Veränderungen am Spinalganglion und am N. ischiadicus nachweisbar sind, die auf entzündliche Prozesse oder deren Folgen hinweisen.

Ziel war es, neue diagnostische Parameter für entzündliche Neuropathien zu identifizieren und deren Pathophysiologie besser zu verstehen. Bei 17 Patienten mit gesicherter CIDP wurden ein MRT des lumbosakralen Plexus einschließlich der Spinalganglien auf Höhe L5 und S1 sowie eine Neurographie des N. ischiadicus durchgeführt und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Für die Spinalganglien wurden Volumen, T2-Relaxationszeit und Protonendichte (PD) bestimmt. Für den N. ischiadicus wurden die Querschnittsfläche (CSA = cross-sectional area) sowie die T2-Relaxationszeit erfasst. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei CIDP-Patienten eine signifikant erhöhte PD in den Spinalganglien.

Des Weiteren fanden sich tendenziell erhöhte Spinalganglienvolumina sowie Hinweise auf eine vergrößerte Querschnittsfläche und eine erhöhte T2-Relaxationszeit des N. ischiadicus. Diese Pilotdaten legen nahe, dass die CIDP mit mikrostrukturellen Veränderungen der Spinalganglien assoziiert ist. Inwiefern diese morphologischen Veränderungen mit neuropathischen Schmerzen bei der CIDP korrelieren, bleibt zu untersuchen.

DGN-YT-105

Ein Relikt des letzten Jahrhunderts? Reevaluation von Polymyositis-Diagnosen anhand moderner klinisch-serologischer und pathologischer Kriterien

Julian Sehne[1,2], Karsten Krause[1,2], Tobias Ruck[1,2,3], Christopher Nelke[1,2,3], Werner Stenzel[4], Felix Kleefeld[1,2,5]
[1]Ruhr-Universität-Bochum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, Abteilung für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]BG Universitätsklinikum Bergmannsheil, Heimer-Institut für Muskelforschung, Bochum, Deutschland, [3]Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Abteilung für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [4]Charité-Universitätsmedizin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin und Berlin Institute of Health (BIH), Abteilung für Neuropathologie, Berlin, Deutschland, [5]Charité-Universitätsmedizin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin und Berlin Institute of Health (BIH), Abteilung für Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die von Bohan und Peter beschriebenen Begriffe Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM) dienten seit ihrer Einführung 1975 lange als zentrale diagnostische Kategorien bei der Klassifizierung idiopathischer inflammatorischer Myopathien (IIM). Zum Zeitpunkt der Definition standen jedoch keine fortschrittlichen diagnostischen Instrumente wie moderne immunhistopathologische Techniken oder standardisierte myositisspezifische Antikörpertests zur Verfügung.
Dem diagnostischen Rahmen von Bohan und Peter, der die Dichotomie DM und PM einführte, fehlte die Auflösung und Spezifität, die heute in der Myositisdiagnostik als wesentlich erachtet werden. In den letzten Jahrzehnten wurden mithilfe eines kombinierten klinisch-serologisch-histopathologischen Ansatzes eine Reihe klinisch und pathologisch unterschiedlicher Entitäten definiert – darunter zum Beispiel Einschlusskörpermyositis (IBM), immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM), Antisynthetase-Syndrom (ASyS) und Overlap-Myositis (OM). Somit ist heute eine diagnostische Abgrenzung jener Erkrankungen möglich, die früher unter PM zusammengefasst wurden. Die Existenz der PM als eigenständiges Krankheitsbild ist mittlerweile umstritten; retrospektive Studien legen nahe, dass ein Großteil der Patienten mit PM-Diagnose einer der oben genannten Krankheitsentitäten zugeordnet werden kann.
Ziele: Ziel dieses Projekts ist die systematische Reevalution aller archivierten Muskelbiopsien mit PM-Diagnose am BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum und eine Reklassifikation dieser Fälle auf Grundlage moderner klinisch-serologisch-pathologischer Standards.
Methoden: Zur Erfassung von Biopsien mit PM-Diagnose wurde eine retrospektive Kohortenstudie für den Zeitraum 1997 bis 2025 durchgeführt. Nach Identifikation des Probenmaterials erfolgte die Überprüfung und Reevaluation der Diagnosen. Um eine zeitgemäße histopathologische Untersuchung zu gewährleisten, wurde ein umfassendes Spektrum an Färbungen, darunter Hämatoxylin & Eosin, modifizierte Gömöri-Trichrom und verschiedene mitochondriale Färbungen verwendet.
Für die Immunhistochemie wurden unter anderem folgenden Antikörper verwendet: C5b-9, CD3, CD20, CD56, CD68, MHC Klasse I, MHC Klasse II, SQSTM1/p62, KLRG-1 und MxA.
Alle Muskelbiopsien wurden von erfahrenen neuromuskulären Pathologen erneut begutachtet und ein Konsensverfahren mit unabhängiger Überprüfung wurde angewandt.
Alle Daten werden sowohl qualitativ als auch quantitativ analysiert, um 1.) eine Diagnose auf Grundlage aktueller Klassifizierungskriterien zu stellen und 2.) Muster von Fehlklassifizierungen zu identifizieren.
Ergebnisse: In unserer Kohorte konnten 50 Muskelbiopsien mit PM-Diagnose identifiziert werden, die basierend auf den aktuellen Diagnosekriterien für IIMs neu bewertet wurden. Der Großteil der PM-Fälle konnte im Verlauf der Reevaluation reklassifiziert werden. Zu den häufigsten Diagnosen nach Reklassifikation zählt IBM, frühe Formen der IBM (early IBM / PM-Mito) und IMNM.
Schlussfolgerungen: Die erhobenen Daten zeigen, dass die allermeisten Patient*innen mit Polymyositis-Diagnose anhand eines klinisch-serologisch-pathologischen Ansatzes neu klassifiziert und einer anderen Krankheitsentität zugeordnet werden können. Dies ist nicht nur relevant für die retrospektive Klarstellung der Diagnose, sondern kann zusätzlich

Auswirkung auf Therapie und Prognose der Erkrankungen haben. Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass nach Neubewertung der Muskelschnitte und Sichtung klinischer und serologischer Daten fast keine PM-Diagnose beibehalten wurde.

DGN-YT-120

Tear Fluid microRNAs as Non-Invasive Biomarkers for ALS: Validation of a Diagnostic Signature

Xiaoou Luo[1], Akile Ebrar Mirat-Cördük[1], Philipp Springer[1], Philipp Jie Müller[1], Antonia Demleitner[1], Paul Lingor[1,2,3]
[1]TUM University Hospital, Department of Neurology, Munich, Germany, [2]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Site Munich, Munich, Germany, [3]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

Background: MicroRNAs (miRNAs) are key post-transcriptional regulators involved in neuronal function, synaptic plasticity, and neuroinflammation. Dysregulated miRNA expression has been described in several neurodegenerative diseases, predominantly in blood and cerebrospinal fluid. Tear fluid (TF) has recently emerged as a promising, non-invasive biofluid for biomarker research. Through parasympathetic innervation, the lacrimal gland is closely connected to the brainstem, a region often affected by neurodegeneration, and might therefore reflect local disease processes.
A previously conducted, exploratory screen of 1113 miRNAs in the TF of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and healthy control participants identified several differentially expressed miRNAs, which formed the basis for subsequent targeted validation.
Objectives: Building on this exploratory dataset, a two-step validation strategy was pursued. 8 candidate miRNAs identified in the initial screen and supported by literature were selected for the first validation analysis in an independent monocentric cohort to assess their diagnostic potential in ALS. Current work further aims to validate this miRNA signature in a broader context by evaluating its ability to distinguish ALS from ALS mimics and confirming findings in an independent multicentric cohort.
Question: Based on a previous miRNA screen and published literature, we aim to assess whether miRNAs in the TF of patients with ALS can serve as diagnostic and prognostic biomarkers.
Methods: TF samples were collected using an unanaesthetised Schirmer test. After RNA isolation and cDNA synthesis, PolyA-tailed real-time quantitative PCR (RT-qPCR) using self-designed primers was applied to determine expression levels of the selected miRNAs and evaluate their differential abundance. Statistical analyses were conducted using R. Samples for the validation studies were obtained from the local biobank at the Department of Neurology, TUM University Hospital, Munich, Germany, and the multicentric TEAR-ALS study.
Results: In the monocentric cohort, all profiled miRNAs were significantly downregulated in ALS compared to controls, consistent with previous studies reporting widespread miRNA dysregulation in ALS. Notably, several miRNAs, including miR-184 and members of the let-7 family, demonstrated moderate diagnostic performance in ROC analyses.
Conclusions: These findings support the existence of a reproducible TF-derived miRNA signature in ALS. However, the moderate diagnostic accuracy highlights the need for further validation and refinement. Ongoing analyses extend these findings by incorporating ALS mimics to assess the diagnostic potential of the miRNA signature and by validating the signature in an independent multicentric cohort. This approach aims to define the clinical relevance and diagnostic utility of miRNAs in the TF as non-invasive biomarkers for ALS.

Hirnnervenerkrankungen (inkl. Schwindel)

DGN-WP-217

Vestibular and visual influence on postural stability and egomotion perception in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD)

Christoph Helmchen[1], Renana Storm[1], Skadi Gerkensmeier[1], Hannah Keller[1], Pia Herborn[1], Andreas Sprenger[2]
[1]University Hospital Schleswig-Holstein, University Luebeck, Neurology, Luebeck, Germany, [2]University Hospital Schleswig-Holstein, University Luebeck, Psychology, Luebeck, Germany

Background: Patients suffering from persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) often experience postural instability that worsens when exposed to visual motion stimuli.
Objectives: We investigated how different visual motion stimuli affect patients' postural sway and their perceived egomotion during stance.
Question: Is postural control of PPPD patients more destabilized by visual motion stimulation?
Methods: 28 PPPD patients and 26 gender and healthy control subjects (HC) underwent posturographic measurements on a firm or foam platform while being exposed to either vestibular or visual motion stimuli or their combination. Vestibular stimuli were applied via 1.3 mA galvanic vestibular stimulation (GVS) or a *sham* stimulus. Visual stimulation (VS) was performed via 20-s video snippets of a silent movie, flow-field animation, or a rollercoaster video from the driver's perspective. Outcome measures included postural sway speed (PSS) and perceived egomotion, collected via self-ratings after each trial.
Results: Compared to HC, PSS of PPPD patients was higher on a firm surface during vestibular stimulation alone and combined visual–vestibular stimulation (except during rollercoaster VS) but not during VS alone. These group differences disappeared on foam, except during the baseline (noVS, noGVS) condition. Egomotion perception was rated consistently higher by PPPD participants in all conditions but in a non-linear ratio.
Conclusions: Our visual motion stimuli were capable of eliciting different magnitudes of perceived egomotion and postural sway without significant group differences in postural sway challenging the notion of increased visual sensitivity in PPPD. Multisensory stimulation alleviates visual sensitivity and counteracts postural misperception in quiet stance. Patients' nonlinear increase of egomotion with increasing postural sway differs from HC and reflects a non-linear perceptual-postural scaling as a crucial mechanism in PPPD.

DGN-WP-248

Wenn das Lehrbuch (noch) nicht greift: das Holmes-Adie-Syndrom in seiner akuten Initialphase

Felix Knospe[1], Andreas Starke[1], Juliane Matlach[2], Jost-Julian Rumpf[1]
[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Die akut aufgetretene, einseitig „weite Pupille" bedarf in der neurologischen Notfallaufnahme des unmittelbaren Ausschlusses akut gefährlicher Pathologien, wie beispielsweise eines Kompressionssyndroms des Nervus oculomotorius. Eine Differenzialdiagnose stellt das Holmes-Adie-Syndrom dar, welches in den frühen 1930er-Jahren erstmals beschrieben wurde und pathophysiologisch auf einer Läsion des Ganglion ciliare beruht. Lehrbücher definieren das Syndrom klassischerweise über das Vorliegen einer Pupillotonie, Akkommodationsparese und Areflexie der unteren Extremitäten. Die klinische Realität des akuten Beginns stellt sich jedoch oftmals anders dar und ist im neurologischen Alltag vermutlich unzureichend bekannt: In der Initialphase manifestiert sich zunächst eine isolierte postganglionäre parasympathische Denervierung im Sinne einer Ophthalmoplegia interna. Die klassischen Untersuchungsbefunde – wie die Denervierungshypersensitivität, segmentale wurmartige Bewegungen der Iris sowie die typische Licht-Nah-Dissoziation – fehlen zu diesem frühen Zeitpunkt noch, weshalb das Frühstadium klinisch nur selten korrekt erfasst wird.
Ziele: Ziel dieses Beitrags ist es, anhand der seltenen Falldokumentation einer akuten Phase des Holmes-Adie-Syndroms die zugrunde liegende Pathophysiologie aufzuzeigen, um die teils komplexen klinischen Befunde und den gezielten Einsatz pharmakologischer Tropftests logisch herzuleiten und verständlich zu machen. Darüber hinaus sollen differenzialdiagnostische Überlegungen zur effizienten Abklärung einer „weiten Pupille" mit begleitenden Sehstörungen didaktisch vermittelt werden.
Fragestellung: Wie lässt sich eine akute Ophthalmoplegia interna von potenziell bedrohlichen Ursachen – wie einem Kompressionssyndrom des Nervus oculomotorius – abgrenzen? Warum unterscheidet sich der klinische Verlauf einer präganglionären Läsion im Vergleich zu einer postganglionären Schädigung (wie beim Holmes-Adie-Syndrom) teils dramatisch, obwohl das initiale klinische Bild nahezu identisch erscheinen kann?
Methoden: Wir berichten anhand einer strukturiert aufgearbeiteten Falldarstellung über eine junge Patientin, die ursprünglich unter dem Verdacht einer Optikusneuritis bei akuter Sehstörung zugewiesen wurde. Die klinisch-neurologische Untersuchung zeigte rechtsseitig das Vollbild einer schweren Ophthalmoplegia interna mit ausgeprägter Mydriasis sowie ausgefallener Licht- und Nahreaktion. Die beklagte Sehstörung ließ sich dabei auf eine Akkommodationsparese zurückführen, während der eigentliche Visus intakt blieb. Anamnestisch ließ sich ein leichter respiratorischer Infekt wenige Tage vor Symptombeginn eruieren, was eine postinfektiöse Assoziation vermuten ließ. Begleitend fiel eine isolierte Areflexie der unteren Extremitäten auf, wobei die ergänzende Elektroneurografie (ENG) unauffällig blieb.
Ergebnisse: Die Befundkonstellation aus einseitiger Ophthalmoplegia interna, postinfektiöser Anamnese und Reflexausfall ohne begleitende Paresen bei unauffälliger Elektroneurografie führte zur Verdachtsdiagnose eines beginnenden Holmes-Adie-Syndroms. Erst im weiteren zeitlichen Verlauf ließ sich die Verdachtsdiagnose pharmakologisch sichern: Es entwickelte sich die für postganglionäre Läsionen charakteristische Denervierungshypersensitivität. Diese konnte durch eine prompte und überschießende Miosis des betroffenen rechten Auges nach lokaler Applikation von hochverdünntem Pilocarpin (0,1%) eindrucksvoll nachgewiesen werden, während die gleiche Konzentration am gesunden linken Auge keinen pharmakologischen Effekt zeigte.
Schlussfolgerungen: Das Holmes-Adie-Syndrom kann sich in seiner hyperakuten Phase als vollständige Ophthalmoplegia interna ohne erkennbare Pupillotonie präsentieren. Die Kombination aus isolierter parasympathischer Okulomotorikstörung und asymptomatischer Areflexie an den unteren Extremitäten ist ein entscheidender früher klinischer Hinweis. Die Kenntnis dieses Frühstadiums sowie der gezielte Einsatz des Pilocarpin-Tests ermöglichen eine sichere Diagnosestellung.

DGN-WP-269

Abnorme modalitätsspezifische kortikale Aktivierung bei Episodischer Ataxie Typ 2 durch vestibuläre und visuell-vestibuläre Stimulation

Janina von der Gablentz[1], Andreas Sprenger[1,2,3], Nina Overbeeke[1], Dagmar Timmann-Braun[4], Norbert Brüggemann[1,3], Christoph Helmchen[1,3]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland, [2]Universität zu Lübeck, Institut für Psychologie, Lübeck, Deutschland, [3]Universität zu Lübeck, Center of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM), Lübeck, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, Essen, Deutschland

Hintergrund: Patienten mit episodischer Ataxie Typ 2 (EA2) leiden unter wiederkehrenden Episoden von Stand- und Gangataxie und Oszillopsien, möglicherweise als Ausdruck einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit. Jüngste Erkenntnisse zeigen Veränderungen der kortikalen Aktivierung auf visuelle Reize in visuellen, multisensorisch-vestibulären Arealen und im Kleinhirn von unbehandelten EA2 Patienten. Diese Veränderungen finden sich nicht bei Patienten, die mit einer anti-episodischen Medikation (Azetazolamid oder Fampiridin) behandelt werden.

Ziele: Mittels fMRT sollte die zerebrale Aktivierung bei EA2-Patienten während vestibulärer und kombiniert visuell-vestibulärer Reizung getestet werden. Ziel war herauszufinden, ob die physiologische visuell-vestibuläre Interaktion als Grundlage der Eigenbewegungswahrnehmung bei EA2-Patienten gestört ist.

Methoden: Überschwellige galvanische vestibuläre Stimulation, Scheinstimulation (keine Eigenbewegungswahrnehmung) und visuelle Stimulationen (Optic flow und Schachbrettmuster) wurden unimodal oder kombiniert bei 21 EA2 Patienten und 21 alters-gematchten gesunden Proganden (HP) während des fMRT angewendet.

Ergebnisse: Bei unimodaler vestibulärer Stimulation zeigten EA2 Patienten beidseitig eine stärkere Aktivierung des inferioren Parietallappens (IPL), unabhängig davon, ob sie eine Medikation einnahmen. Es zeigten sich jedoch keine Veränderungen in den für Eigenbewegungswahrnehmung zuständigen Regionen (z.B. kaudaler Vermis, visuelles Areal im Sulcus cinguli, CSv).

Die Aktivierung im visuellen Kortex war bei den Patienten, sowohl bei unimodal visueller, als auch bei visuell-vestibulärer Stimulation reduziert, was ein krankheitsinhärenter Effekt zu sein scheint, da sich die visuelle Erregbarkeit mit zunehmender zerebellärer Funktionsstörung (SARA) weiter reduzierte. Kombinierte visuell-vestibuläre Stimulation führte in beiden Gruppen zu einer cerebellären Aktivierung, jedoch ohne Gruppenunterschiede, trotz klinischer cerebellärer Zeichen bei den EA2 Patienten im Intervall zwischen den Attacken.

Der erwartete Gruppenunterschied könnte durch die Medikation maskiert worden sein, da die cerebelläre Aktivierung im Vermis bei den Patienten mit Medikation größer war als bei den unmedizierten Patienten. Dieser medikamentöse Effekt konnte nur bei kombinierter Stimulation gefunden werden, so dass man einen positiven Effekt der Medikation auf die visuell-vestibuläre Integration vermuten kann.

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zur verminderten Erregbarkeit im visuellen Kortex bei visueller Stimulation zeigt sich bei vestibulärer Stimulation eine stärkere Aktivierung im multisensorischen inferioren Parietallappen beidseits, aber keine Gruppenunterschiede im Kleinhirn. Die Aktivierung bei kombinierter visuell-vestibulärer Stimulation deutet auf eine erhaltene visuell-vestibuläre Integration bei EA2 Patienten hin.

DGN-WP-329

Does the side of chronic unilateral peripheral vestibular loss have an influence on visuospatial impairment?

Ludwig Zach[1], Vivien Oertle[1], Burak Onmus[1], Thomas Brandt[1,2], Marianne Dieterich[1,2,3,4], Johannes Gerb[1,3]
[1]German Center for Vertigo and Balance Disorders, LMU University Hospital, Munich, Germany, [2]Graduate School of Systemic Neuroscience, LMU Munich, Munich, Germany, [3]Department of Neurology, LMU University Hospital, Munich, Germany, [4]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

Background: Depending on the lesion extent, bilateral peripheral vestibular loss can cause substantial visuospatial impairment. In the case of chronic unilateral peripheral vestibular loss (UVL), visuospatial deficits are typically less pronounced, and patients might exhibit spatial abilities comparable to healthy participants. Animal models showed that the affected side of a peripheral vestibular lesion is critical [1]; similarly, in multiple studies with human patients, only right-sided lesions caused navigational impairment [2-4]. The question was whether the side of the affected ear in UVL patients also plays a role for spatial orientation.

Methods: Seventy five UVL patients presenting at a tertiary center for vertigo and balance disorders received a detailed neuro-otological work-up and underwent a bedside test for spatial abilities (3D real-world pointing task, 3D-RWPT). Only right-handed, cognitively healthy patients with fully compensated peripheral-vestibular deficits were included. In the 3D-RWPT, the patients performed whole-arm pointing at a remembered array of 9 targets from a seated position, first in a forward-facing body position (reproduction task), then after body rotation 90° to the side (with visual feedback during the rotation, as a cognitively demanding mental transformation task), and thereafter rotated back into the starting position (post-rotation task, without visual feedback, i.e., relying on the correct integration of vestibular sensory information). From the pointing vectors, task-specific pointing accuracy and overall pointing strategy (egocentric/allocentric) based on the deviation from an allocentric and an egocentric calibration were calculated.

Results: In total, 38 patients with right-sided UVL (R-UVL, mean age: 58.64±12.79 years, 18 female), 37 patients with left-sided UVL (L-UVL, mean age: 58.37±13.93 years, 13 female), and 158 age-matched vestibular healthy controls (HC, mean age: 57.10±15.10 years, 93 female) were included. In both the cognitive (transformation) and the vestibular (post-rotation) task, patients with right-sided UVL showed the lowest pointing accuracy, i.e., higher angular deviation (transformation: R-UVL 12.40±4.75°, L-UVP 9.64 ± 4.33°, VH 11.17± 4.30°, p 0.03; post-rotation: R-UVL 9.53±4.71°, L-UVP 7.43 ± 2.74°, VH 8.13± 3.35°, p 0.03). Without reaching statistical significance, patients with R-UVL showed a tendency towards allocentric spatial encoding, while the L-UVL cohort preferred an egocentric pointing strategy. The HC cohort showed no clear preference for either ego- or allocentric spatial encoding.

Conclusions: Chronic right-sided unilateral peripheral vestibular deficits in humans had a detrimental effect on visuospatial abilities, while left-sided deficits were not associated with spatial impairment. This fits well with animal data from rodent models and human studies, where only right- sided UVL caused spatial impairment in navigation experiments [4]. Further research is needed to determine if this is an effect of a central vestibular lateralization (with a dominance of the non-dominant hemisphere, i.e., right hemisphere in right-handers [5]), or if vestibular lateralization already exists on the sensory organ level (bottom-up effect).

References:

1. Nguyen TT, Nam GS, Kang JJ, et al. *Front Neurol*. 2021;12:789487.
2. Hüfner K, Hamilton DA, Kalla R, et al. Hippocampus. 2007;17(6):471-485. doi:10.1002/hipo.20283
3. Oh SY, Nguyen TT, Kang JJ, et al. *Front Neurol*. 2023;14:1230495. Published 2023 Sep 14. doi:10.3389/fneur.2023.1230495
4. Gammeri R, Léonard J, Toupet M, et al. *J Neurol*. 2022;269(8):4333-4348. doi:10.1007/s00415-022-11069-z
5. Dieterich M, Bense S, Lutz S, et al. *Cereb Cortex*. 2003;13(9):994-1007. doi:10.1093/cercor/13.9.994

Funding: This study was supported by the Deutsche Stiftung Neurologie (Projekte 80766113 and 80721019).

DGN-WP-428

Peripherer paroxysmaler Lageschwindel: Welche Seite und welcher Bogengang sind am häufigsten betroffen?

Louisa Lehner[1], Gideon Feldmann[1], Andreas Zwergal[1,2], Michael Strupp[1,2]
[1]Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München, Deutschland, [2]Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, LMU Klinikum, München, Deutschland

Hintergrund: Der periphere paroxysmale Lageschwindel (PPPV) ist die häufigste Ursache peripher vestibulären Schwindels. Dieser geht am häufigsten vom posterioren Bogengang aus. Bislang galt bei aus der Anamnese unklar welche Seite betroffen ist, die Empfehlung, bei der diagnostischen Lagerung mit dem rechten posterioren Bogengang zu beginnen, da dieser als am häufigsten betroffen galt. Konfirmatorische Studien zur Seitendifferenz beim PPPV fehlen weitgehend, insbesondere unter Einbezug aller Bogengänge. Eine systematische Analyse der Seitenverteilung ist klinisch relevant, da die gezielte Identifikation der betroffenen Seite die Dauer der diagnostischen Lagerungsmanöver reduzieren kann.
Fragestellung: Welche Seite ist am häufigsten betroffen und welche Bogengänge.
Methoden: Es erfolgte eine retrospektive monozentrische Analyse von Patienten mit PPPV im Zeitraum von 2011-2024 in der Neurologischen Klinik und im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum. Die Diagnosesicherheit wurde auf der Basis der Kriterien der Bárány Society in „sicher" und „wahrscheinlich" klassifiziert. Deskriptive Statistiken wurden als Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben. Aufgrund nicht normalverteilter Altersdaten wurden nichtparametrische Verfahren verwendet (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test). Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Zur Prüfung von Seitendifferenzen wurde der Binomialtest angewendet.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 1652 Patienten in die Analyse eingeschlossen: 65,2% waren weibliche Patientinnen. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren. Eine sichere Diagnose lag bei 70,8 % der Fälle vor. Der posteriore Bogengang war am häufigsten betroffen (89 %), gefolgt vom horizontalen (9,9 %) und anterioren Bogengang (1,2 %). Die betroffene Seite konnte bei 93 % (n=1537) sicher identifiziert werden. Über alle Bogengänge betrachtet zeigte sich eine rechtsseitige Dominanz (55% rechts vs. 45% links). Beim posterioren Bogengang zeigte sich eine signifikante rechtsseitige Dominanz (56 % vs. 44 %; Binomialtest $p < 0{,}001$). Für den horizontalen Bogengang bestand keine signifikante Seitendifferenz (rechts 47,3% vs. links 52,7%; $p = 0{,}568$). Das Alter unterschied sich signifikant zwischen den betroffenen Bogengängen (Kruskal-Wallis-Test, $H(2) = 27{,}13$, $p < 0{,}001$). Patienten mit posteriorem PPPV wiesen die höchsten Altersränge auf, gefolgt vom horizontalen und anterioren Bogengang (Abbildung 1). Es zeigte sich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen betroffenem Bogengang und Diagnosesicherheit ($\chi^2(2) = 112{,}5$, $p < 0{,}001$, Cramér's $V = 0{,}27$; mittlerer Effekt) (Tabelle 1).

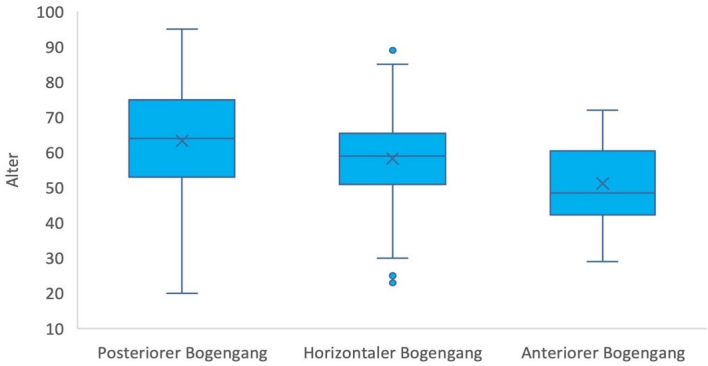


Abbildung 1: Altersverteilung in Abhängigkeit vom betroffenen Bogengang.

Bogengang	Sicher N (%)		Wahrscheinlich N (%)	
Posteriorer Bogengang	1096	(79,4)	285	(20,6)
Horizontaler Bogengang	68	(44,4)	85	(55,6)
Anteriorer Bogengang	5	(27,8)	13	(72,2)

Tabelle 1: Diagnosesicherheit nach Bogengang.

Schlussfolgerungen: Eine rechtsseitige Dominanz fand sich nur beim posterioren Bogengang. Die ungleiche Verteilung der Fallzahlen zwischen den Bogengängen (posterior > horizontal > anterior), schränkt die Aussagekraft für den horizontalen und anterioren Bogengang ein, entspricht jedoch der klinischen Realität. Das Alter unterschied sich signifikant zwischen den betroffenen Bogengängen: Patienten mit posteriorem PPPV waren älter als Patienten mit horizontalem und anteriorem PPPV. Die Diagnosesicherheit lag beim posterioren Bogengang signifikant höher.

DGN-WP-474

Die Posturographie zur Differenzierung zwischen vestibulärer Migräne und funktionellem Schwindel

Lena Fabritius[1], Virginia Flanagin[2], Sandra Becker-Bense[2], Marianne Dieterich[2]
[1]Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland, [2]Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Vestibuläre Migräne (VM) und Funktioneller Schwindel (FS) stellen zwei häufige neurootologische Krankheitsbilder dar, die jeweils bis zu etwa 15% der Patienten in spezialisierten Zentren betreffen (1,2) und bei länger anhaltenden Beschwerden schwierig abzugrenzen sein können. Die VM ist charakterisiert durch Schwindelattacken unterschiedlicher Dauer, häufig, aber nicht immer begleitet von migränetypischen Symptomen wie Kopfschmerz oder Photo-/Phonophobie (3). Nicht selten klagen VM-Patienten aber über länger dauernden Schwindel, der die etablierten Diagnosekriterien nicht vollständig erfüllt (4). FS, häufig international als „persistent postural-perceptual dizziness" (PPPD) bezeichnet (2), manifestiert sich typischerweise durch chronischen Schwankschwindel, Stand- und Gangunsicherheit mit teils attackenartiger Exazerbation (5), der oft sekundär nach einer akuten vestibulären Erkrankung auftritt. Trotz ausgeprägtem Leidensdrucks und Alltagsbeeinträchtigung, zeigen die neurootologischen Befunde meist keine richtungsweisende Pathologie. Vielmehr weisen Betroffene häufig eine bemerkenswert stabile posturale Kontrolle selbst unter anspruchsvollen Standbedingungen auf (6,7).
Bei beiden Krankheitsbildern ergibt sich eine diagnostische Herausforderung, da die Diagnose überwiegend auf anamnestischen Angaben basiert und bislang objektive Biomarker fehlen. Posturographische Untersuchungen konnten charakteristische „Kontroll"-Strategien bei FS erfassen, jedoch gelingt dies mit den etablierten Methoden bisher nur in etwa 50 % der Fälle (8-10).
Zielsetzung: Posturographische Parameter sollten identifiziert werden, die eine bessere Differenzierung von VM und FS ermöglichen.
Methoden: Aus einem neurologisch und neurootologisch umfassend charakterisierten Patientenkollektiv eines tertiären Schwindelzentrums wurden retrospektiv 45 Patientinnen und Patienten mit VM sowie 51 mit FS eingeschlossen. Alle Teilnehmenden hatten zuvor u.a. eine standardisierte Untersuchung der posturalen Kontrolle auf einer Stabilometer-Plattform (Kistler, Winterthur, Schweiz) erhalten, die unter vier Bedingungen (fester und weicher Untergrund, offene und geschlossene Augen) durchgeführt wurde. Als Referenz dienten Daten von 61 altersgematchten gesunden Kontrollpersonen. Analysiert wurden diverse Standparameter einschließlich Pfadlänge, Schwankungsfläche, Hauptachsen, Geschwindigkeit und Frequenzspektrum; zusätzlich erfolgte eine Stabilogramm-Diffusionsanalyse.

Ergebnisse: Mit Hilfe der Posturographie konnten Muster der Haltungsregulation bei VM und FS differenziert werden:
1. Die Schwankungsfläche, quantifiziert als *Root Mean Square* (RMS), war bei VM im Vergleich zu FS und auch zu gesunden Kontrollen unter allen Bedingungen mit geschlossenen Augen signifikant erhöht.
2. FS-Patienten wiesen ein stereotypes Muster mit insgesamt reduzierter Pfadlänge auf, bei dem die Bewegung nahezu ausschließlich auf eine dominante, vorrangig anterior-posteriore Achse beschränkt blieb.
3. Dieses charakteristische Muster blieb bei FS auch unter erschwerten Bedingungen (z.B. geschlossene Augen auf weichem Untergrund) erhalten.
Schlussfolgerungen: VM und FS wiesen unterschiedliche Muster der posturalen Kontrolle auf, die als quantitative Biomarker zur Differenzialdiagnose genutzt werden können. Die neu entdeckten Haltungsmerkmale der FS-Patienten passen gut zu den mechanistischen Veränderungen der posturalen Kontrolle in dieser Patientenpopulation (6-9).
Literatur:
1. Dieterich M, et al. J Neurol. 2016
2. Dieterich M, & Staab JP. Curr Opin Neurol. 2017.
3. Lempert T, et al. J Vestib Res. 2022
4. Villar-Martinez, et al. Curr Opin Neurol. 2024
5. Staab JP, et al. J Vestib Res. 2017.
6. Wühr M, et al. Neurology 2017.
7. Querner V, et al. Neurosci Lett. 2000.
8. Wühr M, et al. J Neurol. 2013.
9. Schniepp R, et al. Front Neurol. 2013.
10. Habs M, et al. J Neurol. 2020.
Die Studie wurde mit Unterstützung der Deutschen Stiftung Neurologie (DSN Projekt 80721017) durchgeführt.

DGN-YT-43

Brain activity in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) in response to various visual motion stimuli eliciting abnormal egomotion perception

Pia Herborn[1], Hannah Keller[1], Renana Storm[1,2], Hannah Schewe[2], Skadi Gerkensmeier[2], Christoph Helmchen[1,2], Andreas Sprenger[1,2,3]
[1]University Hospital Schleswig-Holstein, Department of Neurology, Luebeck, Germany, [2]Center Of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM), Luebeck, Germany, [3]University of Luebeck, Institute of Psychology II, Luebeck, Germany

Background: Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) is a chronic syndrome of perceived unsteadiness which is associated with abnormal ego- or visual motion perception. Part of this abnormal egomotion perception is related to the patients' visual dependence. Dizziness often increases with "complex" stationary and visual motion stimuli. This may be related to abnormal brain excitability to visual motion stimuli.
Objectives: We studied the effects of different types of visual motion stimulation (VS) on functional brain activity in PPPD patients and healthy control subjects (HC). We hypothesized (i) group differences in the perception of visually-induced egomotion, (ii) condition-related brain activity differences in visual motion related areas, and (iii) a relation of these differences with behavioral (postural sway) and disease-characterizing features (Niigata, ALQ etc.).
Methods: In this functional magnetic resonance imaging (fMRI) study, functional brain activity of 32 PPPD patients and 35 age- and gender-matched HC was examined using 3 types of videos of (i) a rollercoaster (ROL) ride from a front row driver's perspective, (ii) an optic flow (flowfield, OF) and (iii) a silent black-and-white movie (MOV). Fixation of a gaze straight ahead target was used as rest condition. After each trial, the level of visually-induced egomotion perception was rated on a visual analogue scale.

Results: (*i*) Patients rated visually-induced egomotion generally larger than HC. Rating was larger for ROL>OF>MOV. (*ii*) Brain activity differed between the 3 visual motion conditions, however, without group differences between patients and HC. All visual conditions activated the calcarine visual cortex but ROL elicited in addition activity in brain areas engaged in vestibular processing, i.e., the Rolandic operculum and insula, OF in the cerebellum, and MOV in cingulate and insula cortex. (*iii*) There was a main effect for group (patients > controls) for the visual stimulations exceeding the rest condition in the primary visual cortex (calcarine lobule, lingual and fusiformis gyrus), but no interaction between stimulation and group.

ROI analysis revealed lower activity in the patients' inferior parietal lobe and supramarginal gyrus in response to MOV vs. rest and OF, while there was no group difference with ROL or OF stimulation. Activity in regions of vestibular (OP2, insula and cerebellar uvula) but not visual processing became larger the more handicapped participants felt by PPPD (Niigata visual type). During OF, activity increased in the supramarginal gyrus, OP2 and inferior parietal lobe bilaterally with larger postural sway elicited by OF and activity in motion sensitive V5/MT became larger with more subjective handicap (ALQ). Unexpectedly, activity in visual (V1-V5) and vestibular (OP2, OP4, insula, uvula) processing areas correlated with the clinical PPPD handicap (ALQ, Niigata) during MOV.

Conclusions: Abnormal visual dependence has been postulated as a core feature in PPPD. However, the larger activity in the patients' visual cortex during VS does not seem to reflect abnormal egomotion perception, irrespective of the type of the visual stimulus used to elicit egomotion. In contrast, visually evoked activity became larger in vestibular encoding areas (OP2, insula, V5/MT) with the PPPD handicap suggesting an abnormal readiness of these areas to respond to visual egomotion-inducing stimuli.

Multiple Sklerose

DGN-HT-8

Treatment of multiple sclerosis with CD19-targeting CAR-T-cells

Antje Giede-Jeppe[1], Malte Roerden[2], Anna Stanger[2], Luca Hensen[2], Christoph Faul[2], Benjamin Bender[3], Lucca-Marco Kimmich[2], Julia Hummel[4], Markus Kowarik[1,4], Ulf Ziemann[1], Wolfgang Bethge[2], Claudia Lengerke[2]
[1]Department of Neurology & Stroke, University Hospital Tuebingen, Germany, University Hospital of Eberhard-Karls University of Tuebingen and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurology & Stroke, Tuebingen, Germany, [2]Department of Internal Medicine II, Hematology, Oncology, Clinical Immunology and Rheumatology, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany, [3]Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany, [4]Department of Neurology & Stroke, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany

CD19-targeting chimeric antigen receptor (CAR)-T-cells have demonstrated efficacy in refractory autoimmune diseases and may represent a novel therapeutic approach for multiple sclerosis (MS). We report the safety and efficacy of point-of-care manufactured CD19-targeting CAR-T-cells (UKT-CART19.1) in three patients with treatment-refractory MS.
All patients had signs of neuroinflammation on magnetic resonance imaging (MRI) and/or clinical deterioration prior to treatment. UKT-CART19.1 was well tolerated in all patients and resulted in stabilization of clinical impairment during a follow-up period of up to 12 months. CAR-T-cell therapy was associated with a reduction in intrathecal antibody levels and regression of inflammatory lesions on MRI imaging. B-cell depletion was transient and recovery of the B-cell compartment was characterized by the reconstitution of predominately naïve B-cells. These results suggest that CD19-targeting CAR-T-cell therapy is safe and potentially effective in the treatment of MS patients with insufficient response to approved disease-modifiying treatments.
Notably, this report provides first evidence of neuroimaging responses to CAR-T-cell therapy in MS. The findings support the further investigation of MS treatment with B-cell–directed CAR-T-cells in clinical trials.

DGN-HT-45

End-of-Dose-Symptome unter Ofatumumab bei MS: häufig und belastend, aber kein Marker nachfolgender Krankheitsaktivität

Romy Baumgart[1], Pia Winter[1], Stephanie Wolff[1], Pauline Mühlenbrock[1], Anne Mrochen[1], Heidrun Krämer-Best[1], Martin B. T. Jünemann[1], Simon Faissner[2], Sven G. Meuth[3], Lars Masanneck[4], Marc G. Pawlitzki[4], Steffen Pfeuffer[1]
[1]Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland, [2]Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [3]Universität Münster, Münster, Deutschland, [4]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: *End-of-Dose*-Symptome (EODS) werden unter monoklonalen Antikörpertherapien der Multiplen Sklerose (MS) berichtet. Ob sie unter Ofatumumab lediglich ein patientenberichtetes zyklisches Symptomphänomen darstellen oder eine nachlassende Therapieeffektivität anzeigen, ist unklar.
Ziele: Bestimmung von Häufigkeit, klinischem Phänotyp und longitudinaler Stabilität von EODS sowie Prüfung ihrer prognostischen Relevanz für nachfolgende Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression.
Fragestellung: Sind EODS bei Ofatumumab-behandelten MS-Patientinnen und -Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schübe, MRT-Aktivität oder Behinderungsprogression in den folgenden sechs Monaten assoziiert?
Methoden: Analysiert wurde eine prospektive *Real-World*-Kohorte Ofatumumab-behandelter MS-Patientinnen und -Patienten mit Nachbeobachtung bis August 2026. EODS wurden halbjährlich mittels eines an SATURATE-MS (NCT05701423) angelehnten Fragebogens erfasst; ein sechsmonatiges Intervall galt als EODS-positiv, wenn Symptome in mindestens drei von sechs Dosierungszyklen berichtet wurden.
Patientinnen und Patienten mit einer *Patient Health Questionnaire Anxiety and Depression Scale* (PHQ-ADS) ≥21 wurden ausgeschlossen. Dies betraf 21/371 Patientinnen und Patienten. In Start-Stop-Cox-Modellen wurde der jeweils dokumentierte EODS-Status ausschließlich auf das unmittelbar folgende sechsmonatige Risikointervall bezogen; die Modelle wurden für Alter und den initialen *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) adjustiert.
Untersucht wurden Schübe, MRT-Aktivität nach Re-*Baselining*, bestätigte Behinderungsprogression (*Confirmed Disability Worsening*; CDW) sowie Progression unabhängig von Schubaktivität (*Progression Independent of Relapse Activity*; PIRA). Ergänzend wurden periphere CD19+-B-Zellen, Immunglobulin G (IgG), Serum-Neurofilament-Leichtkette (*Serum Neurofilament Light Chain*; sNfL) und Ofatumumab-Serumkonzentrationen exploriert.
Ergebnisse: 350 Patientinnen und Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und trugen 12.957 Patientenmonate zensierter Ofatumumab-Nachbeobachtung bei (Median 42 Monate). 94/350 (26,9%) berichteten EODS. Bei 87,2% beeinträchtigten diese den Alltag; die Symptome begannen im Median 25 Tage nach der vorausgegangenen Injektion. Bei 71/94 Betroffenen waren EODS bei jeder verfügbaren Erhebung nachweisbar.
Insgesamt trugen 342 Patientinnen und Patienten zu mindestens einer zeitversetzten Analyse bei. EODS waren nicht mit nachfolgenden Schüben (aHR 0,68; 95%-KI 0,19-2,37), MRT-Aktivität (aHR 0,77; 0,31-1,91), CDW (aHR 1,15; 0,52-2,53) oder PIRA (aHR 0,90; 0,40-2,06) assoziiert. Schubassoziierte Behinderungszunahme (*Relapse Associated Worsening*; RAW) war mit vier Ereignissen zu selten für eine modellbasierte Analyse. Sensitivitätsanalysen bestätigten die Interpretation. Die periphere B-Zell-Depletion und IgG-Verläufe sowie explorative Analysen von sNfL und Ofatumumab-Serumkonzentrationen zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen EODS- und Nicht-EODS-Patientinnen und -Patienten.
Schlussfolgerungen: EODS sind unter Ofatumumab häufig, klinisch belastend und bei den meisten Betroffenen wiederholt nachweisbar, identifizieren jedoch keine Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für nachfolgende entzündliche Krankheitsaktivität oder Behinderungsprogression. EODS sollten daher als relevantes Symptomphänomen adressiert, für sich allein jedoch nicht als Hinweis auf einen Wirkverlust von Ofatumumab interpretiert werden.

DGN-IN-24

Fenebrutinib vs Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: FENhance Pooled Results

Paul S. Giacomini[1], Mateus Boaventura[2], Fu-Dong Shi[3], Annette Okai[4], Ahmed Z. Obeidat[5], Finn Sellebjerg[6], Martin S. Weber[7,8], Marquita Decker-Palmer[9], Anastasia Loukitcheva[9], Lilyan Wright[9], Nan Hu[9], Yoonha Choi[9], Katrin Madjar[10], Ann E. Herman[9], Christopher Harp[9], Maria Pia Sormani[11]

[1]Montreal Neurological Institute-Hospital of McGill University, Montreal, Canada, [2]Dasa Clinical Research Center, São Paulo, Brazil, [3]Beijing Tiantan Hospital/ Tianjin Medical University General Hospital, Beijing, China, [4]North Texas Institute of Neurology and Headache, Plano, United States, [5]Department of Neurology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, United States, [6]Danish Multiple Sclerosis Center, Copenhagen University Hospital-Rigshospitalet, Glostrup, Denmark, [7]Institute of Neuropathology and Department of Neurology, University Medical Center, Goettingen, Germany, [8]Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology, Goettingen, Germany, [9]Genentech, Inc., South San Francisco, United States, [10]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [11]University of Genoa, Genoa, Italy

Background: Fenebrutinib (FEN) is a CNS–penetrant, noncovalent, reversible, highly selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor with an optimized pharmacokinetic/pharmacodynamic profile. Efficacy of FEN has been demonstrated in relapsing (RMS) in the Phase II FENopta trial (NCT05119569; reduced MRI activity) and in primary progressive MS in the Phase III FENtrepid trial (NCT04544449). In each of the FENhance 1/2 Phase III RMS trials (NCT04586010/NCT04586023), FEN achieved superiority over teriflunomide (TFM) in the primary endpoint (annualized relapse rate [ARR]).

Objectives: To evaluate efficacy of FEN vs TFM in the pooled FENhance 1/2 RMS population.

Methods: FENhance 1/2 are Phase III, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group studies. People with RMS (pwRMS; aged 18-55 y; Expanded Disability Status Scale [EDSS] score 0-5.5) were randomized 1:1 to oral FEN 200 mg twice daily or TFM 14 mg once daily for a minimum of 96 wk. ARR was adjusted for treatment, baseline (BL) EDSS score and presence of T1 gadolinium-enhancing lesions ($T1Gd^+L$).

Additional pooled endpoints were rates of $T1Gd^+L$ (lesions/scan) and new/enlarging T2 lesions (NET2L; lesions/y), total brain volume (TBV) loss measured from Week (W)24, composite confirmed disability progression (cCDP; W12 or 24) and change in serum neurofilament light chain (NfL; BL to W48).

Results: pwRMS (n=1497) were randomized to FEN (n=750) or TFM (n=747), with median (range) time since diagnosis 1.0 (0.0-29.2) and 0.8 (0.0-33.2) y and BL EDSS score 2.5 (0.0-6.0) and 2.0 (0.0-6.0), respectively; 18.1% and 17.9% had prior disease-modifying therapies. In the pooled population, FEN significantly reduced ARR vs TFM (0.06 vs 0.13; $P<0.001$). Treatment with FEN reduced $T1Gd^+L$ rate vs TFM (0.08 vs 0.32; $P<0.001$) and NET2L rate (1.16 vs 5.64; $P<0.001$) and led to a 22.8% relative reduction in annual TBV loss ($P<0.001$). FEN reduced cCDP risk (W12 hazard ratio [HR], 0.84 [95%CI 0.71-0.99], $P=0.04$; W24 HR, 0.84 [0.68-1.02], $P=0.08$). Mean serum NfL was reduced by 22.3% (geometric mean ratio to BL) with FEN vs 12.2% with TFM at W48 (ratio of fold changes, FEN vs TFM, 0.89, $P<0.001$). In pwRMS with BL $T1Gd^+L$, mean serum NfL was reduced by 45.2% with FEN vs 28.4% with TFM (ratio of fold changes, 0.77; $P<0.001$).

Conclusions: In pwRMS, FEN demonstrated a consistent impact on clinical measures of relapse activity and disability progression, as well as on markers of brain and neuroaxonal damage. These findings support broad control of disease activity with FEN.

DGN-IN-82

Die Z-Scores der Serum Neurofilament Light Chain zeigen unter Ponesimod eine deutliche Abnahme und stehen im Zusammenhang mit dem Fehlen von Anzeichen einer Krankheitsaktivität

Tanja Zhou[1], Sonny Sliepen[2], Sheila Vignali[2], Martin Heubl[2], Jens Kuhle[3], Simon Faissner[4]
[1]Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]Juvisé Pharmaceuticals, Medical Affairs, Paris, France, [3]MS Centre, University Hospital Basel, Neurologie, Basel, Schweiz, [4]Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die leichte Kette des Neurofilaments im Serum (sNfL) ist ein Biomarker für neuroaxonale Schädigungen und steht im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität bei Multipler Sklerose. In der Phase-3-Studie OPTIMUM senkte Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid die annualisierte Rückfallrate und die Aktivität im Magnetresonanztomogramm.
Ziele: Zur Beurteilung der Wirkung von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid auf die alters- und BMI-bereinigten sNfL-Z-Scores sowie deren Vorhersagewert für das Fehlen von Anzeichen einer Krankheitsaktivität (NEDA-3).
Methoden: Diese Analyse umfasste 517 OPTIMUM-Teilnehmer (Ponesimod n = 248; Teriflunomid n = 269) mit gepaarten Serumproben zum Studienbeginn und in Woche 108 vor Eintritt in die offene Verlängerungsphase (OLE). sNfL wurde mittels des Quanterix Simoa NF-light-Assays gemessen und in Z-Scores umgewandelt. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels ANCOVA geschätzt. Faktoren, die mit dem sNfL-Z-Score bei Eintritt in die OLE assoziiert waren, wurden anhand eines linearen Modells mit gemischten Effekten bewertet, das den Z-Score zu Studienbeginn, die Behandlungsgruppe, das Alter, den EDSS-Wert zu Studienbeginn, den Status früherer Behandlungen und einen kürzlich aufgetretenen Schub (≤ 4 Monate) berücksichtigte. Zusammenhänge zwischen den sNfL-Z-Scores und dem NEDA-3-Score wurden mittels univariater und multivariater logistischer Regressionsmodelle ausgewertet.
Ergebnisse: Die Ausgangsmerkmale waren zwischen den Gruppen ausgeglichen. Die mittleren sNfL-Z-Werte waren zu Studienbeginn ähnlich (1,36 ± 1,22 bei Ponesimod; 1,23 ± 1,34 bei Teriflunomid). In Woche 108 waren die Z-Scores unter Ponesimod (0,34 ± 1,11) im Vergleich zu Teriflunomid (0,91 ± 1,15) signifikant niedriger, wobei die mittlere Abnahme in der Ponesimod-Gruppe größer war (−0,86 vs. −0,25; $p < 0,001$).
Zu den Faktoren, die mit niedrigeren sNfL-Z-Scores in Woche 108 assoziiert waren, gehörten die Behandlung mit Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid ($\beta = -0,667$, $p < 0,001$, d. h. 0,7 Z-Score-Einheiten niedriger), ein niedrigerer sNfL-Ausgangswert ($\beta = 0,427$ [Einheit = 1], $p < 0,001$), einen kürzlich aufgetretenen Schub (≤ 4 Monate; $\beta = -0,259$, $p = 0,005$) sowie einen niedrigeren EDSS-Ausgangswert ($\beta = -0,268$, $p = 0,038$). Insgesamt erreichten 29 % der Patienten während der Kernstudie den NEDA-3-Status. Höhere sNfL-Z-Scores zu Studienbeginn waren sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für NEDA-3 assoziiert ($p < 0,001$).
Ebenso waren die sNfL-Z-Scores in Woche 108 (Aufnahme in die OLE) mit dem NEDA-3-Status (bei 43,4 % der Patienten erreicht) in den folgenden zwei Jahren assoziiert ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse wurden in beiden Zeiträumen erzielt, wenn nur die in die Ponesimod-Gruppe randomisierten Patienten analysiert wurden.
Schlussfolgerungen: Ponesimod war mit einer stärkeren Senkung der sNfL-Z-Scores verbunden als Teriflunomid, was mit einer verbesserten Eindämmung neuroaxonaler Schädigungen im Einklang steht und mit dem klinischen Ansprechen übereinstimmt. Die sNfL-Z-Scores standen in Zusammenhang mit dem späteren NEDA-3-Wert, was darauf hindeutet, dass sie zentrale Aspekte der behandlungsrelevanten Krankheitsbiologie erfassen.

DGN-IN-89

Real-world Data of Ublituximab in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: 48-Week Interim Results from the Non-interventional BRILL Study

Anke Salmen[1], Simon Faissner[1], Tjalf Ziemssen[2], Steffen Pfeuffer[3], Claudia Man[4], Boris Kallmann[5], Yavor Yalachkov[6], Gereon Nelles[7], Christoph Mayer[8], Patrick Thilmann[9], Gerd Reifschneider[10], Hari Miskin[11], Abdelkarim Bendarraz[12], Daniel Lüftenegger[13], Andreas Schmitt[13]

[1]Department of Neurology, Ruhr-University Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany, [2]Center of Clinical Neuroscience, Neurological Clinic, University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Germany, [3]Neurological Clinic of the University Hospital Giessen and Marburg GmbH, Giessen, Germany, [4]neuropraxis HX, Hoexter, Germany, [5]Multiple Sclerosis Center Bamberg, Bamberg, Germany, [6]Goethe University Frankfurt, University Medicine, Department of Neurology, Frankfurt/Main, Germany, [7]NeuroMed Campus, Cologne, Germany, [8]Neurological Practice at Kaiserplatz, Frankfurt, Germany, [9]Neuroplus Group Practice for Neurology, Mannheim, Germany, [10]Neuro-Centrum-Science GmbH, Erbach, Germany, [11]TG Therapeutics, Morrisville, NC, United States, [12]Neuraxpharm Pharmaceuticals, Barcelona, Spain, [13]Neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Langenfeld, Germany

Background: The intravenous monoclonal anti-CD20 antibody ublituximab exhibits enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity and is indicated for the treatment of adults with relapsing forms of MS (RMS).
Objectives: To collect real-world data on the use of ublituximab with a focus on treatment satisfaction, patient preference, quality of life, and tolerability.
Methods: Non-interventional, prospective, multinational, 2-year study in adults with active RMS (BRILL-DRKS000034406). Study endpoints evaluated in this interim analysis were measured by patient-reported outcome tools (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM-II, score=100 represents maximum satisfaction; EQ-5D-5L, total score=1 represents full health). The analysis set consisted of participants who received at least 1 ublituximab infusion and either completed the 48-week visit or discontinued the study before this visit by the cut-off date (12 Feb. 2026).
Results: Non-interventional, prospective, multinational, 2-year study in adults with active RMS (BRILL-DRKS000034406). Study endpoints evaluated in this interim analysis were measured by patient-reported outcome tools (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM-II, score=100 represents maximum satisfaction; EQ-5D-5L, total score=1 represents full health). The analysis set consisted of participants who received at least 1 ublituximab infusion and either completed the 48-week visit or discontinued the study before this visit by the cut-off date (12 Feb. 2026).
Conclusions: In this ongoing real-world study, levels of health-related quality of life and treatment satisfaction were high after up to 4 ublituximab infusions, especially regarding side effects, convenience and global satisfaction, which is reflected in a high treatment confirmation rate. As with other monoclonal antibodies, IRRs occurred most frequently during the first infusion and decreased steadily with subsequent doses.

This abstract is an encore to an abstract that has already been accepted to the 10th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting October 21-23, 2026 in Toronto, Canada

DGN-IN-94

Safety and Tolerability of Frexalimab in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis: 3.5-Year Results From the Phase 2 Open-label Extension

Patrick Vermersch[1], Stephen Krieger[2], Heinz Wiendl[3,4], Cristina Granziera[5], Yang Mao-Draayer[6], Gary R Cutter[7], Oleksandr Kalbus[8], Ivan Staikov[9], Michal Dufek[10], Xavier Montalban[11], Stephane Saubadu[12], Luo Xiaodong[13], Suhad Patel[14], Bijana Djukic[14], Philippe Truffinet[12], Erik Wallstroem[14], Gavin Giovannoni[15]
on behalf of the Frexalimab Phase 2 Trial Group
[1]University of Lille, Inserm U1172 LilNCog, CHU Lille, FHU Precise, Lille, France, [2]Corinne Goldsmith Dickinson Center for Multiple Sclerosis, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, United States, [3]Department of Neurology and Neurophysiology, University of Freiburg, Freiburg, Germany, [4]Brain & Mind Institute, University of Sydney, Sydney, Australia, [5]Translational Imaging in Neurology (ThINk) Basel, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine; Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland, [6]Oklahoma Medical Research Foundation, Autoimmunity Center of Excellence, Oklahoma City, United States, [7]Department of Biostatistics, UAB School of Public Health, Birmingham, Birmingham, AL, United States, [8]Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine, [9]Clinic of Neurology and Sleep Medicine, Acibadem City Clinic University Hospital Tokuda, Sofia, Bulgaria, [10]First Department of Neurology, St. Anne's University Hospital, Faculty of Medicine, Masaryk University, First Department of Neurology, St. Anne's University Hospital, Faculty of Medicine, Brno, Czech Republic, [11]Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Barcelona, Spain, [12]Sanofi, Gentilly, France, [13]Sanofi, Morristown, United States, [14]Sanofi R&D, Evidence Generation and Decision Science, Cambridge, MA, United States, [15]Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Background: Frexalimab, a second-generation anti-CD40L monoclonal antibody, inhibits the costimulatory CD40/CD40L pathway and may recalibrate immune networks involving adaptive and innate immunity. In the double-blind period of a Phase 2 trial (NCT04879628) in participants with relapsing MS (pwRMS), frexalimab$_{1200mg/intravenous\ (IV)}$ every 4 weeks (Q4W) showed an 89% reduction in new gadolinium-enhancing T1-lesions vs placebo at week (W) 12 and was well-tolerated.
Objectives: To report participant disposition and safety of frexalimab at W168 (3.5 years) in the Phase 2 open-label extension (OLE).
Methods: 129 pwRMS were randomised (4:4:1:1) to frexalimab$_{1200mg/IV}$ Q4W, frexalimab$_{300mg/subcutaneous\ (SC)}$ Q2W, or matching placebo. After W12, 125 entered the OLE; placebo participants switched to respective frexalimab treatments. The SC dose was increased to 1800mg Q4W to achieve pharmacokinetic comparability with the 1200mg Q4W IV dose. By W112, all 57 SC participants had switched to this increased dose. Safety assessments included treatment-emergent adverse events (TEAEs).
Results: As of Dec 12, 2025 (W168 cut-off), 100 pwRMS (78%) remained on treatment (median [range] follow-up: 201 [176–228] weeks). 25 participants discontinued during the OLE due to AEs, Ukraine war, and personal decisions (lack of efficacy, relocation, abroad travel, planned pregnancies). During the OLE, 78–93% of participants across treatment arms reported ≥1 TEAE; most common (≥15%): nasopharyngitis, headache, COVID-19, back pain. No deaths occurred. Serious AEs occurred in 14% of participants in frexalimab$_{1200mg/IV}$ (n=1 each: *Escherichia* pyelonephritis, influenza, pneumonia, papillary thyroid cancer [treatment-related], gallbladder enlargement, n=2, lower limb fracture), 8.2% in frexalimab$_{SC/300mg»1800mg}$ (n=1 each: pneumonia, ovarian fibroma, tibia fracture, wound infection), and 7.1% in placebo$_{SC}$/frexalimab$_{SC/300mg»1800mg}$ arms (n=1: epilepsy). Pre-specified AEs of special interest occurred in 23 participants: COVID-19 (n=19, mild/moderate, 1 discontinued); alanine aminotransferase increased (n=3, 1 discontinued); pulmonary embolism and pneumonia (n=1 each); and pregnancy (n=2, both discontinued).
Conclusions: Long-term frexalimab treatment in pwRMS demonstrated sustained tolerability over 3.5 years, with high trial retention, and no emerging safety signals. These results support Phase 3 development (FREXALT and FREVIVA) of frexalimab as a potential high-efficacy, non-lymphocyte-depleting therapy.

DGN-IN-95

Erste Ergebnisse der FILAXOS-Studie: Nutzung des Biomarkers Neurofilament-Leichtkette (NfL) im Versorgungsalltag von Patient*innen mit schubförmiger Multipler Sklerose

Tjalf Ziemssen[1], Christian Schläger[2], Caroline Baufeld[2]
[1]Universität Dresden, Zentrum für Klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland, [2]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Die Neurofilament-Leichtkette (NfL) wird infolge neuroaxonaler Schädigung freigesetzt. Erhöhte Werte können auf eine Krankheitsaktivität bei RMS hinweisen noch bevor klinische Symptome oder bildgebende Veränderungen erkennbar werden. Hochwirksame krankheitsmodifizierende Therapien (DMTs) wie Ofatumumab reduzieren klinische und subklinische Krankheitsaktivität, was sich in verringerten Serum-NfL-(sNfL-)Werten widerspiegelt. Der Einsatz von sNfL als objektiver und leicht zugänglicher Echtzeitmarker subklinischer Aktivität kann personalisierte Therapieentscheidungen in der klinischen Routine unterstützen.
Ziele: Die FILAXOS-Studie untersucht die Versorgung von RMS-Patient*innen in der klinischen Routine, die basierend auf sNfL-Werten entweder auf Ofatumumab umgestellt werden oder eine niedrig wirksame DMT fortführen.
Methoden: FILAXOS ist eine prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Studie in Deutschland, die MS-Patient*innen beobachtet, bei denen routinemäßig sNfL bestimmt wird. Es werden Daten von 498 Patient*innen erhoben, bei denen sNfL vor Studieneinschluss gemessen wurde. Basierend auf den sNfL-Werten wechseln die Patient*innen entweder zu Ofatumumab (Ofa-Kohorte) oder setzen Dimethylfumarat/Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta oder Teriflunomid fort (Kat.-1-Kohorte). Die Beobachtung erfolgt über bis zu 24 Monate. Erfasst werden Parameter der Krankheitsaktivität, MRT-Befunde, patientenberichtete Endpunkte, Ressourcennutzung sowie die medizinische Vorgeschichte einschließlich Krankheitsdauer, EDSS, Schüben und Vorbehandlungen.
Ergebnisse: Seit dem Studienstart im September 2024 wurden bis Mai 2026 498 Patient*innen eingeschlossen. Die hier präsentierte Zwischenanalyse (Cut-off Dez 2025) umfasst 254 Patient*innen, die ihre bisherige Kat.-1-Therapie fortführten, sowie 51 Patientinnen und Patienten, die zu Baseline auf Ofatumumab wechselten. Das mittlere Alter betrug 48,0 Jahre (Kat. 1) bzw. 41,3 Jahre (Ofa), bei sNfL-Ausgangswerten von 10,2 pg/mL bzw. 9,6 pg/mL. Gründe für den Therapiewechsel waren unter anderem der Wunsch der Patient*innen (17,1 %) sowie erhöhte sNfL-Werte mit radiologischer oder klinischer Aktivität (je 14,6 %). Trotz erhöhter sNfL-Werte blieben 22,5 % der Kat.-1-Patient*innen aufgrund eines stabilen klinischen Status auf ihrer Therapie. Die Ärzt*innen bewerteten sNfL als hilfreich für die Einschätzung der Krankheitsaktivität (69 % Kat. 1; 73,5 % Ofa). Bei 17,9 % (Kat. 1) bzw. 12,2 % (Ofa) der Patient*innen wurden aufgrund des gemessenen NfL-Wertes weitere Untersuchungen veranlasst, darunter Laboruntersuchungen, MRT, körperliche Untersuchung und ein zeitnaher Nachsorgetermin.
Schlussfolgerungen: Diese Zwischenergebnisse liefern erste Einblicke in die Anwendung von sNfL unter Alltagsbedingungen in Deutschland. Therapieentscheidungen werden zwar selten ausschließlich auf Grundlage von sNfL getroffen, der Marker wird jedoch zur Unterstützung zusätzlicher Diagnostik wie MRT oder einer früheren Verlaufskontrolle genutzt und hilft so, subklinische Krankheitsaktivität bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten zu identifizieren.

DGN-IN-106

Evaluating the Presence and Concentration of Briumvi In Breast Milk (PROVIDE): An Interim Report

Riley Bove[1], Stephanie Taylor[2], Mitzi Williams,[3], Maria Houtchens[4], Anne Gocke[5], Peter Sportelli[5], Hari Miskin[5], Anna Shah[6], Kerstin Hellwig[7]

[1]University of California San Francisco UCSF Weill Institute for Neuroscience, San Francisco, CA, United States, [2]Vanderbilt University Medical Center, Nashville TN, United States, [3]Joi Life Wellness Group, Smyrna, GA, United States, [4]Brigham and Women's Hospital Brigham Multiple Sclerosis Center, Boston, MA, United States, [5]TG Therapeutics, Morrisville, NC, United States, [6]University of Colorado School of Medicine, Department of Neurology, Aurora, CO, United States, [7]Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University, Bochum, Germany

Background: Breastfeeding post-delivery has been shown to have multiple maternal and infant benefits and may reduce, but not eliminate, relapse risk in people with multiple sclerosis (MS).The use of effective disease modifying therapies (DMTs) in combination with breastfeeding may further minimize risk of post-partum inflammatory activity. Understanding the capacity for DMT transfer in breast milk has important clinical implications for both mothers and infants. Studies of other anti-CD20 monoclonal antibodies have demonstrated very low transfer in breast milk, with concentrations unlikely to be orally bioavailable or pharmacologically relevant. Ublituximab(BRIUMVI) is a glycoengineered monoclonal IgG1 antibody targeting CD20 and approved for treatment of relapsing MS (RMS). Data describing the concentration of ublituximab in human milk have not been previously reported.

Objectives: To present initial results from of a post-marketing study characterizing the transfer of ublituximab in breast milk of lactating women with RMS.

Methods: This multicenter study includes both breastfeeding adults (18 years or older) with RMS receiving ublituximab and their infants, and aims to enroll up to 16 breastfeeding women to obtain10 completed mother-infant dyads. To date, 3 participants (wk 2-24 post-partum) have been enrolled and 3 additional participants are undergoing screening. Milk collection occurs in a series of 14 timepoints over 90 days: 1 pre-infusion (spot) and 13 post-infusion: Day 1 (0-4 hrs, 4-8 hrs,8-12 hrs, 12-18 hrs, 18-24 hrs), and spot collection on Days 2, 3 ,7, 10, 14, 28, 60, and 90.Estimates of exposure for breastfed infants and infant adverse events are also collected. Relative infant dose will be determined by dividing infant dose by maternal dose/maternal bodyweight multiplied by 100.

Results: In the first participant to complete the study, the concentration of ublituximab in the breast milk was undetectable pre-infusion and increased as expected during days 1-3 post-infusion with peak concentration of 0.275 mg/L on Day 3. The concentration decreased thereafter (avg concentration of 0.1 mg/L) and was undetectable in the milk by Day 28 post-infusion. These concentrations are consistent with what has been observed for other anti-CD20 mAbs and are considered to equate to a very low relative infant dose. AEs were collected for both mother and baby and were consistent with common childhood illnesses and the established safety profile of ublituximab. Data on additional participants will be shared as they become available.

Conclusions: Our initial study data indicate that transfer of ublituximab in human breast milk occurs at low levels, consistent with what has been reported for physiological IgG1 as well as for other anti-CD20 monoclonal Abs. Additional results will support evidence-based clinical decision-making for lactating women with RMS who are treated with ublituximab.

This abstract is an encore of an abstract that has already been accepted and presented at 2026 Annual Meeting of the CMSC May 27 – 29 2026

DGN-IN-110

Real-world movement-related MSCopilot® digital biomarkers correlate with EDSS in the MS-DETECT study

Tjalf Ziemssen[1], Patrick Vermersch[2], Massimo Filippi[3], Celia Oreja-Guevara[4], Jiwon Oh[5], Tobias Sejbaek[6], Jennifer Graves[7], Lissandra Klaeylé[8], Séverine Bieuvelet[8], Loïc Carment[8], Pierre Drouin[8], Pascal Rufi[9], Bruno Padrazzi[10]
[1]MS Center, Center of Clinical Neuroscience, Neurological Clinic, University Clinic Carl Gustav Carus, Dresden, Germany, [2]Université de Lille, UMR Inserm U1172, CHU Lille, Lille, France, [3]Neurology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy, [4]Hospital Clinico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain, [5]Division of Neurology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada, [6]Department of Neurology, Esbjerg Hospital, University Hospital of Southern Denmark, Esbjerg, Denmark, [7]Department of Neurosciences, University of California San Diego, San Diego, United States, [8]Ad Scientiam, Paris, France, [9]Sanofi, Vitry-sur-Seine, France, [10]Sanofi, Paris, France

Background: Expanded Disability Status Scale (EDSS) is the most widely used standard clinical measure assessing multiple sclerosis (MS) disability level and progression. It evaluates 8 functional systems on a severity score ranging from 0 to 10. However, EDSS is limited by its heavy reliance on mobility and suboptimal assessment of vision and cognition. To address these gaps, comprehensive measures like the revised 4-item Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC-4) were developed. Inspired by the MSFC-4, MSCopilot® is an FDA-cleared, CE-marked Software-as-a-Medical-Device designed for at-home assessments of walking, dexterity, cognition, and vision. MSCopilot® digital biomarkers (dBMKs) composite score measured in-clinic already correlated with EDSS and MSFC-4 scores. Determining how each individual dBMK correlates to EDSS will further support MSCopilot®'s clinical relevance.
Objectives: This interim analysis describes associations between EDSS scores and individual or composite MSCopilot® dBMKs, measured in-clinic or at-home.
Methods: In the ongoing MS-DETECT study (NCT05816122), 336 people living with MS recruited across 7 countries, performed MSCopilot® digital tests in-clinic and at-home over a period of 18 to 24 months. Baseline demographic and clinical data were collected at inclusion. The association between the in-clinic or remotely performed dBMKs and EDSS was assessed using Kendall's tau correlation coefficient.
Results: 244 (68.4% female, mean age 49.15 ± 8.74) patients were included in this analysis. EDSS scores ranged from 2.5 to 6.5 (median 3.5). EDSS distribution at baseline did not follow a normal distribution pattern: 57.4% of people with MS had EDSS ≤3.5, 9.8% were in the 4.5-5.5 range and 16.4% with EDSS ≥6. Moderate significant inverse correlations were found between EDSS and the dexterity (-0.168/-0.198) and walking (-0.314/-0.308) digital tests. EDSS also correlated with the composite MSCopilot® scores measured in-clinic and at home (-0.258/-0.307).
Notably, the correlation curves for dexterity, walking and composite scores display a steeper slope after EDSS 3.5.
Conclusions: MSCopilot® walking and dexterity biomarkers correlated significantly with EDSS scores, while vision and cognition showed weaker correlations, reinforcing the motor-centric nature of EDSS. Our analysis demonstrates a need for comprehensive biomarkers and highlights MSCopilot®'s potential for sensitive remote monitoring of MS impairments.

The study was launched as part of a research collaboration funded by Sanofi.

DGN-IN-114

Seven-Year Safety and Efficacy Outcomes for Ublituximab treatment in Relapsing MS

Bruce Cree[1], Edward Fox[2], Hans-Peter Hartung[3], Enrique Alvarez[4], Peiqing Qian[5], Sibyl Wray[6], Derrick Robertson[7], Krzysztof Selmaj[8], Daniel Wynn[9], Koby Mok[2], Chris Rowland[2], Karthik Bodhinathan[2], Peter Sportelli[2], Hari Miskin[2], Lawrence Steinman[10]

[1]Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, San Francisco, CA, United States, [2]TG Therapeutics, Morrisville, NC, United States, [3]Heinrich Heine University Medical School, Duesseldorf, Germany, [4]University of Colorado, Aurora, United States, [5]Swedish Medical Center, Seattle, United States, [6]Hope Neurology, Knoxville, TN, United States, [7]University of the South Florida, Tampa, United States, [8]Center of Neurology, Lodz, Lodz, Poland, [9]Consultants in Neurology, Northbrook, United States, [10]Beckman Center for Molecular Medicine, Stanford University, Stanford, United States

Background: Ublituximab (UBL), a novel glycoengineered monoclonal antibody targeting CD20 on B cells, demonstrated significant reduction in MS disease activity vs. teriflunomide (TER) over 2 years in ULTIMATE I and II studies. Results from 7 years of ublituximab treatment, including 5 years of open-label extension (OLE), are presented.
Objectives: To evaluate long-term clinical efficacy and safety of ublituximab from double-blind period (DBP) and OLE of ULTIMATE I and II.
Methods: Patients with RMS who continued UBL treatment for 7 years (UBL-UBL) or switched after 2 years of TER to UBL in OLE (TER-UBL) were included. Adjusted annualized relapse rates (ARR) were analyzed using generalized estimating equations and 24-week confirmed disability progression (CDP 24), confirmed disability improvement (CDI 24), were estimated by Kaplan-Meier method and Cox regression model.
Results: Over 85% of participants entered OLE after DBP (UBL-UBL, N=422; TER-UBL, N=429), of which 64.2% and 68.1% completed year 7 in the UBL-UBL and TER-UBL arms, respectively. Patients switching from TER to UBL experienced significant reduction in ARR at 1 year post switch [58.5%; P<0.0001] and continued to decrease [0.07, 0.05, 0.05, 0.03, and 0.01 for Years 3, 4, 5, 6 and 7 respectively]. Patients continuing UBL also experienced reductions in ARR [0.05, 0.03, 0.02, 0.01, and 0.02 for Years 3, 4, 5, 6 and 7 respectively]. CDP 24 at year 7 was 11.7% in UBL-UBL vs 17.4% in TER-UBL patients [HR (95% CI): 0.65 (0.46, 0.92); P=0.015]. CDI 24 at year 7 was 17.6% in UBL-UBL vs 13.6% in TER-UBL patients [HR (95% CI): 1.39 (1.00, 1.93); P= 0.049]. Mean serum IgG and IgM levels remained above lower limit of normal in both cohorts at year 7, and adverse events were consistent with the established safety profile.
Conclusions: The safety and efficacy of UBL remained consistent at year 7 of treatment, underscoring the long-term clinical benefits of early initiation of UBL for RMS. UBL not only provided significant control of disease activity and improvements in disability but also demonstrated a consistent safety profile at year 7.
Funding: All the funding for this study has been provided by TG Therapeutics, Inc.
This abstract is an encore to an abstract that has already been accepted to the 10th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting October 21-23, 2026 in Toronto, Canada

DGN-IN-124

Bridging the Gap in Multiple Sclerosis Care: A Real-World Analysis of Untreated Populations and Treatment Efficacies in the German NTD Registry

Stefan Braune[1], Yanic Heer[2], Martin Traber[3], Ana Ferro[4], Natalie Joschko[5], Carmen G. Berardo[3], Ntd Study Group[1], Arnfin Bergmann[1]

[1]NeuroTransData, Neuburg, Germany, [2]Rewoso AG, Zurich, Switzerland, [3]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [4]Roche Products Ltd, Welwyn, United Kingdom, [5]Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany

Background: While German Multiple Sclerosis (MS) guidelines advocate for early intervention and category 3 high-efficacy therapies in highly active disease, real-world practice alignment with these recommendations remains unclear.
Objectives: This study utilizes real-world data to characterize treated and untreated German MS populations, evaluating potential discrepancies between clinical guidelines and routine practice.
Question:
What are the real-world prevalences, trends, and clinical profiles of untreated or treated MS patients?
Do patient treatment pathways differ depending on the disease activity?
Methods: This retrospective cohort study analyzed data from the German NeuroTransData (NTD) MS registry from January 1, 2018, to December 31, 2024. Patients with relapsing-remitting (RRMS) MS, secondary progression MS (SPMS) and primary progression MS (PPMS) were monitored, with RRMS cohorts stratified into treatment-naïve and experienced patients.
Disease modifying therapies (DMTs) were categorized as Low (LE), Medium (ME), or High efficacy (HE) according to German treatment guidelines. High-efficacy therapies were further segmented into anti-CD20 drugs HE2 (ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab) and HE1 (natalizumab, alemtuzumab). Start of therapy was defined as the index. A subgroup of patients with high disease activity (HDA, as per German treatment guidelines) were defined for both naïve and DMT experienced patients.
Results: In 2024, 23.6% of RRMS, 54.6% of SPMS, and 64.7% of PPMS patients remained untreated. Across the 2018–2024 period for all RRMS patients (HDA+non-HDA), mean (SD) clinical profiles at index were as follows: LE (N=2,984), age 39.7 (11.3), expanded disability score (EDSS) 1.6 (1.4), relapses in the year before index 0.41 (0.61); ME (N=1,519), age 41.3 (11.5), EDSS 2.3 (1.7), relapses 0.55 (0.75); HE1 (N=540), age 35.3 (9.3), EDSS 2.2 (1.6), relapses 0.68 (0.91); HE2 (N=1,462), age 40.7 (11.1), EDSS 2.6 (1.9), relapses 0.54 (0.76). From 2018–2024, RRMS (for HDA+non-HDA) DMT use shifted toward HE2. LE use changed from 44.8% to 26.3% (experienced) and 78.7% to 29.9% (naïve); ME from 22.1% to 18.7% (experienced) and 7.0% to 14.0% (naïve); and HE1 from 9.1% to 4.8% (experienced) and 2.8% to 0.0% (naïve). Conversely, HE2 increased from 24.0% to 50.2% (experienced) and 11.5% to 56.1% (naïve).
Subgroup analysis of HDA patients mirrored these trends; however, in 2024, approximately one-third of treatment-naïve (25.0% LE; 4.2% ME) and experienced patients (18.9% LE; 20.3% ME) still initiated lower-efficacy DMTs.
Conclusions: A significant proportion of patients remain untreated across different MS subtypes. Despite a strong shift toward HE2 initiations in Germany from 2018 to 2024, indicating an overall strategy change in outpatient care, usage of lower-efficacy DMTs persist. In 2024, nearly one-third of patients with highly active disease still initiated LE or ME DMTs and may have been eligible for a more intensive DMT according to current clinical guidelines.

DGN-IN-134

Impfstrategien bei MS unter anti-CD20-Therapie: Ergebnisse eines deutschen Delphi-Konsensus mit Fokus auf Ofatumumab

Michael Ernst[1], Tobias Bopp[2], Lisa Ann Gerdes[3], Kerstin Hellwig[4,5], Mathias Linnerbauer[6], Teodor Pelea[7], Sylke Schlemilch-Paschen[8], Frauke Zipp[9]

[1]Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. Deist/Ernst, Sinsheim, Deutschland, [2]Institut für Immunologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, [3]Biomedizinisches Centrum, Institut für Klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Katholisches Klinikum Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [5]Neurologische Gemeinschaftspraxis, Castrop-Rauxel, Deutschland, [6]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland, [7]Klinik für Neurologie, Zentralklinikum Suhl, Suhl, Deutschland, [8]ZNS Südpfalz, Zentrum für Nervensystem und Seele, Rülzheim, Deutschland, [9]Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Das Impfmanagement bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist vor allem bei Anti-CD20-Therapien mit zahlreichen praxisrelevanten Herausforderungen verbunden. Trotz verfügbarer Empfehlungen besteht für einzelne Aspekte weiterhin eine hohe Heterogenität in der klinischen Praxis.
Ziele: Entwicklung evidenzbasierter, praxisorientierter Konsensempfehlungen zum Impfmanagement bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) vor oder unter Therapie mit Ofatumumab sowie Identifikation zentraler klinischer Herausforderungen.
Fragestellung: Es wurde ein strukturierter DELPHI-Konsensprozess mit sieben deutschen MS-Expertinnen und -Experten durchgeführt. Eine initiale standardisierte Vorabbefragung erfasste die klinische Praxis und identifizierte Variabilität, insbesondere hinsichtlich Mindestabständen zwischen Impfungen und Therapiebeginn sowie der Indikation zur serologischen Testung. Themenschwerpunkte wurden evidenzbasiert im Rahmen eines strukturierten Live-Meetings diskutiert. In der anschließenden DELPHI-Phase bewerteten die Expertinnen und Experten die Statements anhand einer 5-stufigen Likert-Skala. Konsens wurde als Zustimmung (Likert 4–5; >5/7) definiert.
Methoden: Bitte fügen Sie hier Ihren Text ein.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 22 Statements bewertet. Mehr als die Hälfte der Statements erzielte einen starken Konsens (100 % Zustimmung), die übrigen eine hohe Zustimmung (71–86 %). Ein starker Konsens bestand hinsichtlich folgender Prinzipien: Therapiebeginn sollte nicht routinemäßig durch einen unvollständigen Impfstatus verzögert werden; inaktivierte Impfstoffe können unter laufender Therapie verabreicht werden; Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert. Moderater Konsens zeigte sich bei komplexeren Fragestellungen, insbesondere beim Management der Hepatitis-B-Immunität einschließlich Titerbestimmung, beim Impfzeitpunkt nach hochdosierter Steroidtherapie sowie bei Impfstrategien bei Kinderwunsch.
Schlussfolgerungen: Der Konsensus zeigt eine hohe Übereinstimmung zu zentralen Prinzipien des Impfmanagements bei MS unter Ofatumumab und bestätigt gleichzeitig relevante Unsicherheiten in komplexen klinischen Situationen. Die Ergebnisse unterstützen eine priorisierte, nicht verzögerte Initiierung hocheffektiver Therapien und liefern eine strukturierte Grundlage für klinische Entscheidungen. Die identifizierten Unsicherheitsbereiche definieren konkrete Ansatzpunkte für zukünftige Evidenzgenerierung und Handlungsempfehlung.

DGN-IN-136

Wirksamkeit und Sicherheit von Ponesimod bei frühstufiger schubförmig-remittierender Multipler Sklerose: Post-hoc-Analyse der OPTIMUM-Studie und der Verlängerungsstudien

Katharina Wierzba[1], Sonny Sliepen[2], Lukas von Bredow[2], Sheila Vignali[2]
[1]Universitätsklinikum Marburg, Philipps Universität Marburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [2]Juvisé Pharmaceuticals, Medical Affairs, Paris, France

Hintergrund: Eine frühzeitige Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) kann die Langzeitprognose verbessern. In dieser Post-hoc-Analyse wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponesimod bei Patienten im Frühstadium der Erkrankung – definiert als EDSS-Wert (<2) zu Studienbeginn – anhand von Daten aus der OPTIMUM-Kernstudie und ihrer offenen Verlängerungsstudie (OLE) untersucht.
Methoden: OPTIMUM was a 108-week, double-blind study comparing ponesimod 20 mg with teriflunomide 14 mg. Patients completing the core study could enter the OLE and receive ponesimod 20 mg. Outcomes were assessed in post-hoc analyses by baseline EDSS subgroup (<2 vs ≥2).
Ergebnisse: In the core study, ponesimod reduced annualized relapse rate (ARR) versus teriflunomide in patients with baseline EDSS <2 (mean ARR 0.107 vs 0.249; rate ratio 0.429 [95% CI 0.271–0.680]), with a stronger treatment effect than in patients with baseline EDSS ≥2. During the OLE, ARR remained low in the early disease subgroup, with lower relapse rates in patients continuously treated with ponesimod compared with those switching from teriflunomide (0.052 vs 0.089).
At Week 96, the proportion of patients free from 24-week confirmed disability accumulation (CDA) was similar between treatment groups in patients with baseline EDSS <2 (89.9% vs 88.5%). In this early disease subgroup, approximately 75% of patients continuously treated with ponesimod remained free of 24-week CDA after more than 7 years of follow-up. Safety profiles were comparable across both EDSS subgroups.
Schlussfolgerungen: Ponesimod zeigte bei Patienten mit früher RRMS eine anhaltende Langzeitwirksamkeit und ein konsistentes Sicherheitsprofil, was den Nutzen eines frühzeitigen Behandlungsbeginns untermauert.

DGN-IN-139

Einfluss von Ponesimod auf das Krankheitsfortschreiten unabhängig von der Schubaktivität bei schubförmiger MS: OPTIMUM und Ergebnisse der Langzeit-Verlängerungsstudie

Patrick Vermersch[1], Sheila Vignali[2], Sonny Sliepen[2], Lukas von Bredow[2], Ludwig Kappos[3]
[1]University of Lille, Lille, France, [2]Juvisé Pharmaceuticals, Medical Affairs, Paris, France, [3]University Hospital Basel, Research Center for Clinical Neuroimmunology, Basel, Switzerland

Hintergrund: Die von der Schubaktivität unabhängige Progression (PIRA) wird zunehmend als wesentlicher Faktor für die Zunahme von Behinderungen bei der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) anerkannt; allerdings sind die therapeutischen Strategien zur Verhinderung der PIRA nach wie vor begrenzt.
Ziele: Zur Bewertung der Wirkung von Ponesimod auf die bestätigte Behinderungszunahme (CDA) und den PIRA-Wert in der Phase-III-Studie OPTIMUM sowie deren Langzeitverlängerung (LTE) unter Verwendung sowohl von zusammengesetzten Endpunkten (Expanded Disability Status Scale [EDSS], Timed 25-Foot Walk [T25FW], 9-Hole Peg Test [9HPT]) als auch von Endpunkten, die ausschließlich auf dem EDSS-Wert basieren.

Methoden: OPTIMUM war eine 108-wöchige randomisierte Doppelblindstudie zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid bei 1.133 Patienten mit RMS, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase (LTE) bis zur Woche 336. Die ausschließlich auf dem EDSS basierende CDA (CDA) wurde definiert als eine bestätigte Verschlechterung nach ≥ 12 Wochen (12w) und ≥ 24 Wochen (24w) mit gegenüber dem Ausgangswert angepassten Schwellenwerten für den EDSS; die PIRA als CDA bei Ausbleiben eines Schubs zwischen dem (erneuten) Ausgangswert und innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Verschlechterung der Behinderung. Die zusammengesetzte CDA und die zusammengesetzte PIRA (cCDA und cPIRA) berücksichtigten zusätzlich einen Anstieg von 20 % bei T25FW oder 9HPT. Die Raten des Auftretens des ersten Ereignisses wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und die Hazard Ratios (HR [95 %-Konfidenzintervall]) wurden mittels Cox-Regression ermittelt.

Ergebnisse: Progressionsereignisse wurden anhand von zusammengesetzten Endpunkten häufiger identifiziert als anhand des EDSS allein (z.B. 24w CDA in Woche 108: 249 gegenüber 102 Ereignissen; Woche 336: 471 gegenüber 222 Ereignissen). Während des Kernzeitraums, in Woche 108, reduzierte Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid das Risiko einer zunehmenden Behinderung hinsichtlich des 12-Wochen-cCDA (23,4 % gegenüber 31,1 %; HR 0,75 [0,59–0,95]). Entsprechende Reduktionen wurden auch für den 24-Wochen-cCDA beobachtet (21,7 % gegenüber 27,5 %; HR 0,79 [0,62–1,02]), bei der 12-Wochen-cPIRA (16,3 % gegenüber 20,9 %; HR 0,77 [0,57–1,02]) und bei der 24-Wochen-cPIRA (14,9 % gegenüber 18,1 %; HR 0,80 [0,59–1,09]). Alle Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts sprachen für Ponesimod, wobei eine nominell signifikante Verringerung des T25FW bei 24w CDA bestätigt wurde ($p < 0,05$).

Über den gesamten Studienzeitraum hinweg, in Woche 336, war das Risiko für eine cPIRA nach 12 Wochen bei Patienten, die ursprünglich mit Ponesimod behandelt wurden, geringer als bei denen, die von Teriflunomid umgestellt wurden (35,8 % gegenüber 43,1 %; HR 0,78 [0,63–0,97]), wobei sich diese Reduktion auch bei der 24-Wochen-cPIRA-Rate bestätigte (34,7 % gegenüber 40,6 %; HR 0,81 [0,66–1,01]).

Schlussfolgerungen: Ponesimod wird über einen langfristigen Beobachtungszeitraum hinweg durchweg mit geringeren Raten an bestätigter Behinderungszunahme und PIRA-Ereignissen in Verbindung gebracht. Diese Ergebnisse sprechen für eine Wirkung, die über die Schubkontrolle hinausgeht, und deuten auf einen möglichen Einfluss auf schubunabhängige Mechanismen der Behinderungszunahme hin.

DGN-IN-140

Fenebrutinib Reduces CSF Biomarkers Near Chronic Active Lesions in MS

Amit Bar-Or[1], Christopher Harp[2], Jenny Jiang[2], Katrin Madjar[3], Enrique Alvarez[4], João Cerqueira[5], Rebecca S. Farber[6], Freddy Guillermo Castro Farfán[7], Ho Jin Kim[8], Enric Monreal[9], Luisa María Villar[10], Martin S. Weber[11,12], Esther Nie[2], Shristi Pandey[2], Dwight F. Newton[2], Xiaoming (Sherman) Jia[2], Akshaya Ramesh[2], Ann E. Herman[2], Finn Sellebjerg[13,14]
[1]Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, United States, [2]Genentech, Inc., South San Francisco, United States, [3]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [4]Department of Neurology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, United States, [5]School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal, [6]Department of Neurology; Columbia University Irving Medical Center, New York, United States, [7]Grupo Médico Camino S.C. Ciudad de México, Mexico City, Mexico, [8]Department of Neurology; Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Rep. of South Korea, [9]Department of Neurology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM), Red de Enfermedades Inflamatorias (REI), IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain, [10]Department of Immunology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM), Red de Enfermedades Inflamatorias (REI), IRYCIS, Madrid, Spain, [11]Institute of Neuropathology and Department of Neurology, University Medical Center, Goettingen, Germany, [12]Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology, Goettingen, Germany, [13]Danish Multiple Sclerosis Center, Copenhagen University Hospital-Rigshospitalet, Glostrup, Denmark, [14]Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Background: Disability progression in relapsing and primary progressive MS (RMS/PPMS) is linked to central nervous system (CNS) chronic active lesions (CALs), which harbor activated microglia. Fenebrutinib (FEN) is an oral, CNS-penetrant, noncovalent, reversible, highly selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor with an optimized pharmacokinetic/pharmacodynamic profile that may target microglial signaling in the CNS. Changes in cerebrospinal fluid (CSF) levels of the glial markers CHIT1 and SERPINA3 may reflect progressive biology targeted by FEN.
Objectives: To assess the effect of FEN on CSF CHIT1 and SERPINA3 levels in patients with RMS or PPMS, and to contextualize the source of these markers in spatial expression data within CALs.
Methods: Pooled data from optional substudies in RMS (FENhance1/2 [NCT04586010/NCT04586023]: n=13 teriflunomide [TFM], n=9 FEN) and PPMS (FENtrepid [NCT05119569]: n=3 ocrelizumab [OCR], n=7 FEN) were analyzed. CHIT1 and SERPINA3 levels at Week (W)12 and W96 vs baseline (BL) were evaluated using Wilcoxon signed rank test. Gene expression was mapped to a separate integrated public brain cell atlas from autopsy tissue, including microglial and astrocyte subtypes, with relative distance from CALs assessed using spatial transcriptomics.
Results: In the pooled FENhance RMS studies, CHIT1 was substantially lowered at W12 in the FEN arm (median [IQR] % change from BL: −26.1% [−36.4, −22.5], *P*=0.004) and W96 (−78.4% [−86.7, −68.0], *P*=0.008), but not the TFM arm (W12: 1.0% [−4.5, 19.2]; W96: −30.9% [−49.5, 2.9], both *P*>0.05). In the FENtrepid PPMS study, CHIT1 was reduced at W12 in the FEN arm (−51.7% [−57.9, −32.6], *P*=0.031). Trends for CHIT1 reduction were observed in FEN PPMS arm at W96 and OCR PPMS arm at W12 and W96. SERPINA3 was lowered at W96 in the FEN RMS arm (−32.0% [−38.9, −11.4], *P*=0.023), but not the TFM arm (W96: 38.3% [10.1, 56.3], *P*>0.05).
Nonsignificant trends in SERPINA3 reduction were also observed in the FEN and OCR PPMS arms. Using single-cell expression datasets, CHIT1 was expressed in lesion-associated foamy or activated microglia and SERPINA3 in reactive astrocytes. Spatially, CHIT1 was concentrated in CAL rims, while SERPINA3 was more broadly expressed in the lesion core, rim and the periplaque white matter.
Conclusions: FEN reduced CSF biomarkers specifically expressed at or near the CAL rim in microglia and astrocytes. CHIT1 levels decreased as early as 12 weeks, suggesting that FEN rapidly modulates activated microglia linked to MS progressive biology.

DGN-IN-142

Fenebrutinib vs Teriflunomide: NEDA-3 Results From FENhance

João Cerqueira[1], Jelena Drulovic[2], Christine Lebrun-Frenay[3], Tjalf Ziemssen[4], Marquita Decker-Palmer[5], Anastasia Loukitcheva[5], Stephanie Son[5], Claude Berge[6], Katrin Madjar[6], Nicolas Lindau[6], Monika Adamczyk-Sowa[7]
[1]School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal, [2]University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, [3]CRC-SEP Nice, Neurologie CHU Nice, Hôpital Pasteur 2, UMR2CA-URRIS, Université Côte d'Azur, Nice, France, [4]Center of Clinical Neuroscience, Department of Neurology, University Clinic Carl-Gustav Carus, Dresden, Germany, [5]Genentech, Inc., South San Francisco, United States, [6]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [7]Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland

Background: Fenebrutinib (FEN) is a central nervous system–penetrant, noncovalent, reversible, highly selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor with an optimized pharmacokinetic/pharmacodynamic profile. The FENhance 1 and 2 trials (NCT04586010/NCT04586023) demonstrated superiority of FEN to teriflunomide (TFM) in people with relapsing MS (pwRMS; primary endpoint, annualized relapse rate). Clinical efficacy can be measured by comparing proportions of pwRMS with no evidence of disease activity (NEDA) during FEN vs TFM treatment (Tx).
Objectives: To evaluate NEDA in pwRMS over 96-wk FEN vs TFM Tx and to compare risks of disease activity.
Methods: FENhance 1 and 2 are Phase III, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group studies (pwRMS, age 18-55 y, Expanded Disability Status Scale [EDSS] score 0-5.5). PwRMS were randomized 1:1 to FEN 200 mg twice daily or TFM 14 mg once daily for minimum 96 wk. NEDA-3 was defined as no clinical activity (protocol-defined relapse or 24-wk confirmed disability progression [CDP24]) and no radiological activity (T1 gadolinium-enhancing lesions [T1Gd$^+$L] or new or enlarging T2 lesions [NET2L]). Radiological activity was rebaselined at Wk 24. Time to onset of disease activity was compared via stratified log-rank test. Hazard ratios (HRs) were estimated via Cox proportional-hazard model (stratified by study, region, baseline T1Gd$^+$L and EDSS score). Kaplan-Meier estimates at 96 wk were assessed for NEDA-3 and individual measures.
Results: The pooled analysis included 1497 pwRMS (FEN, n=750; TFM, n=747). Baseline characteristics were well balanced. Overall, median (range) age was 36 (18-56) y; EDSS score, 2.5 (0.0-6.0); time since diagnosis, 0.9 (0.0-33.2) y; and 18.0% had prior MS treatment. FEN significantly reduced risk of disease activity vs TFM per NEDA-3 (HR, 0.30; 95% CI 0.25-0.35; $P<0.001$). Estimated proportions of pwRMS with NEDA-3 were 75.3% (95% CI 72.1%-78.7%) for FEN vs 36.3% (32.8%-40.2%) for TFN. Proportions without disease activity over 96 wk were consistently higher across individual measures for FEN vs TFM: 89.8% vs 81.2% free from relapse, 94.1% vs 91.2% free from CDP24, 95.5% vs 86.4% with no new T1Gd$^+$L and 87.9% vs 44.0% with no NET2L.
Conclusions: FEN was superior to TFM in achieving NEDA-3, confirming comprehensive control of MS disease activity.

DGN-IN-146

Schubaktivität nach Absetzen von Ponesimod in der Langzeit-Extensionstudie OPTIMUM.

Ludwig Kappos[1], Valentin Krüger[2], Sheila Vignali[3], Sonny Sliepen[3], Lukas von Bredow[3], Xavier Montalban[4], Patrick Vermersch[5]

[1]University Hospital Basel, Research Center for Clinical Neuroimmunology, Basel, Switzerland, [2]Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt/Main, Deutschland, [3]Juvisé Pharmaceuticals, Medical Affairs, Paris, France, [4]St. Michael's Hospital (SMH) & Hopsital Universitari Vall d'Hebron, Department of Neurology-Neuroimmunology, Barcelona, Spain, [5]University of Lille, Lille, France

Hintergrund: OPTIMUM war eine zweijährige Phase-3-Studie zum Vergleich von Ponesimod mit Teriflunomid bei schubförmiger Multipler Sklerose. In der OPTIMUM-Langzeitverlängerungsstudie (LTE) erhielten alle Teilnehmer bis zu fünf weitere Jahren lang 20 mg Ponesimod. In der Analyse der Kernstudie gab es keine Anzeichen für einen Rebound-Effekt oder eine Reaktivierung nach Absetzen des Medikaments.

Ziele: Wir untersuchten, ob das Absetzen von Ponesimod nach längerer Einnahme zu einer klinischen Reaktivierung führte.

Methoden: Diese Post-hoc-Analyse umfasste alle Teilnehmer, die die Behandlung mit Ponesimod im Rahmen der OPTIMUM-LTE-Studie abgebrochen hatten. Diese Patienten wurden gemäß Protokoll über einen Zeitraum von 30 bis 44 Tagen nachbeobachtet. Es wurden bestätigte Schübe gezählt und die annualisierte Schubrate (ARR; Schübe pro Patientenjahr) für die 6 Monate vor dem Abbruch (während der Behandlung) sowie für den verfügbaren Zeitraum nach dem Abbruch geschätzt.

Ergebnisse: Von den 877 Teilnehmern, die in die OPTIMUM-Langzeit-Verlängerungsstudie aufgenommen wurden, brachen 551 die Behandlung mit Ponesimod ab und wurden in die Analyse einbezogen (Ponesimod-Kernkohorte: n = 265; Teriflunomid-Kernkohorte: n = 286).

Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Absetzen der Behandlung betrug 38 Tage (IQR 31–48 Tage). Während des Referenzzeitraums unter Behandlung traten 58 Schübe auf, gegenüber 7 Schüben nach dem Absetzen, was einer jährlichen Schubrate (ARR) von 0,21 bzw. 0,11 entspricht (RR 0,51; 95 %-KI [0,23 – 1,12]). Kein Schub nach Absetzen der Therapie war mit einem Anstieg der Expanded Disability Status Scale (EDSS) um ≥ 2 Punkte verbunden. Subgruppenanalysen zeigten, dass 423 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Therapie keine Folgebehandlung erhielten und in diesem Zeitraum eine ARR von 0,12 aufwiesen, verglichen mit 0,18 während des Behandlungszeitraums.

Schlussfolgerungen: In dieser Analyse deuteten weder die ARR noch der EDSS-Wert bei Schüben auf eine klinisch bedeutsame Reaktivierung oder einen Rebound nach Absetzen von Ponesimod innerhalb des verfügbaren Nachbeobachtungszeitraums hin. Zur Bestätigung dieser Ergebnisse sind Daten aus der Praxis mit längerer Nachbeobachtungsdauer erforderlich.

DGN-IN-149

ORION: A multinatiOnal, pRospective, observatIonal study to describe multiple sclerOsis patients treated with tolebrutiNib as per approved local label in a real-world setting

Refik Pul[1], Robin Christopher White[2], Jennifer Fine[3], Ana Rogulja-Ortmann[2]
[1]Department of Neurology / NeuroScienceLab, University Hospital Essen, Essen, Germany, [2]Sanofi, Frankfurt/Main, Germany
[3]Sanofi, Paris, France

Background: A significant unmet medical need persists in multiple sclerosis (MS) as approved therapies have primarily addressed relapsing disease while showing limited efficacy in slowing disability accumulation. Tolebrutinib is an oral, brain-penetrant and bioactive Bruton's tyrosine kinase inhibitor that modulates persistent immune activation within the central nervous system, including in disease-associated microglia and B cells.
In the phase 3 HERCULES trial, tolebrutinib 60 mg once daily with food reduced the risk of 6-month confirmed disability progression (6M-CDP) by 31% relative to placebo in non-relapsing secondary progressive MS (SPMS) participants, demonstrating meaningful clinical benefit in this population with high unmet need.
Following tolebrutinib approval by the European Commission in June 2026, an observational study (ORION) is planned to address the current gap in real-world data regarding characteristics and treatment patterns of SPMS patients without relapses in the last 2 years. Here, we describe the study design of ORION, which will generate valuable real-world data on tolebrutinib's effectiveness, safety, and impact on patient-reported outcomes (PROs) in clinical practice.
Objectives: Primary objective: to describe the tolebrutinib-treated MS patients, as per approved local label, in a real-world setting, without mandating any intervention or change in disease management.
Secondary objectives: to collect data on tolebrutinib effectiveness and safety, assess PROs, document treatment patterns in clinical practice, and gather health-economic data.
Methods: MS patients aged ≥18 years eligible for tolebrutinib treatment according to the approved local label will be enrolled. The study will include up to 1200 patients in Germany across up to 140 centers with a total duration of 5 years (24-month enrollment period followed by a 36-month individual observation period). Baseline disease characteristics include demographic data, disease history, and MRI data. Clinical routine visits will take place according to the neurologist's usual practice and should include PROs (MSIS-29, SF-36, FSMC, TSQM, WPAI) documented every 6 months. Safety monitoring will include adverse events (AEs). Any aberration of liver function results will be reported as an AE of special interest (AESI). Statistical analyses will be descriptive.
Results: As first patient enrollment is anticipated in Q4 2026, no results are available at this time. Upon study initiation, data will be collected as per standard of care, in accordance with the approved local label. The following outcomes will be evaluated: time to 6M-CDP based on EDSS score; time to composite CDP based on EDSS, T25FW, and 9-HPT scores; time to 6-month confirmed disability improvement (CDI); and changes from baseline in functional assessments and PROs.
Conclusions: ORION will bridge the gap between clinical trial evidence and routine clinical practice by providing comprehensive real-world data on tolebrutinib-treated MS patients as per approved local label. The study characterizes this patient population across socio-demographic, disease history, and MRI dimensions, while further capturing treatment experience, effectiveness, and safety - collectively complementing the tolebrutinib clinical development program evidence base.

This study is funded by Sanofi.

DGN-IN-150

Tolebrutinib Administration With Food: Clinical Trial Evidence and Implications for Dosing Guidelines

Wendy S. Vargas[1], Olivier Nicolas[2], Sana Syed[3], Timothy Turner[3]
[1]Sanofi, Bridgewater, United States, [2]Sanofi, Montpellier, France, [3]Sanofi, Cambridge, United States

Background: Tolebrutinib is an oral, brain-penetrant, and bioactive Bruton's tyrosine kinase inhibitor that modulates persistent immune activation within the central nervous system, including disease-associated microglia and B cells. In the pivotal phase 3 HERCULES trial, tolebrutinib 60 mg (1 tablet daily taken with food) reduced the risk of disability accumulation versus placebo in non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis.
Objectives: To review clinical trial data on tolebrutinib exposure during fed versus fasted conditions and summarise meal-related administration guidelines for tolebrutinib.
Methods: In a phase 1 trial involving healthy volunteers, plasma levels of tolebrutinib were measured following administration under the following conditions: fasted and fed (high-fat meal).
In the phase 2b trial, participants with relapsing multiple sclerosis were instructed to take tolebrutinib under the same dietary conditions (with or without food) each day, and tolebrutinib exposure under each dietary condition was determined.
In phase 3 trials, participants were required to take tolebrutinib with a regular meal. A pre-specified analysis of the HERCULES trial evaluated the relationship between tolebrutinib exposure and risk of 6-month confirmed disability progression.
Results: Higher plasma exposures were achieved following administration of tolebrutinib under fed versus fasted conditions in phase 1 and phase 2b trials. In the phase 3 HERCULES trial, reduction in the risk of 6-month confirmed disability progression with tolebrutinib treatment was greater for participants with higher plasma exposures of tolebrutinib. Informed by this evidence, current guidance stipulates that tolebrutinib must be taken consistently at the same time with a regular meal to ensure optimal drug exposure. Flexibility is permitted when meal timing adjustments are unavoidable, though a minimum 12-hour interval between doses is necessary.
Conclusions: Administration of tolebrutinib with a meal is required for optimal exposure. Patients should be advised to take tolebrutinib at the same time and with the same meal (breakfast, lunch, or dinner) each day. Adherence to meal-related administration guidelines for tolebrutinib may help maximise treatment benefits, potentially suppoing more favourable disability outcomes.

The Phase 2b and HERCULES trial (NCT04411641) are funded by Sanofi.

DGN-IN-151

Tolebrutinib Liver Safety: Effects of Weekly Liver Function Monitoring on Detection and Recovery

Christina Maxwell[1], Timothy Turner[1], Erik Wallstroem[1], Sireesha Patlolla[1], Stephen Pappas[2], Sana Syed[1]
[1]Sanofi, Cambridge, United States, [2]Baylor College of Medicine, Houston, United States

Background: Tolebrutinib, an oral, brain-penetrant Bruton's tyrosine kinase inhibitor, was evaluated in four Phase 3 trials and an open-label long-term safety extension across relapsing multiple sclerosis (RMS; GEMINI 1 and 2), non-relapsing secondary progressive MS (nrSPMS; HERCULES), and primary progressive MS (PPMS; PERSEUS), with 2,958 participants exposed to tolebrutinib overall. During clinical development, drug-induced liver injury (DILI) was determined to be an important identified risk of tolebrutinib exposure, with some participants experiencing rapid elevations in liver enzyme levels in the first 12 weeks after starting tolebrutinib. This identified risk led to protocol changes including more frequent monitoring of liver function to enable earlier detection and intervention.
Objectives: To describe the impact of weekly liver function monitoring on early detection and risk mitigation.
Methods: Following the identification of DILI as a serious risk during the Phase 3 programme, an extensive analysis of safety data was undertaken to characterise the pattern of liver injury, alongside formation of an ad hoc Hepatology Assessment Committee (HAC), comprising 3 independent hepatologists, to review cases of liver injury and advise on patterns and risk mitigation.
Enhanced laboratory monitoring of alanine aminotransferase (ALT) was implemented stepwise from monthly monitoring in the original study protocols, followed by biweekly and then weekly for the first 12 weeks (implemented in the September 2022 amendment). This analysis compares the time to onset and the time to recovery (in days) before vs after weekly monitoring.
Results: In the 920 participants who underwent weekly monitoring, initial analyses demonstrated that a greater number of ALT >3× ULN events were detected (4%) in the first 12 weeks compared to those exposed under the previous monitoring schedule (2.8%) allowing for earlier intervention. In cases of ALT elevations (ALT >8× ULN) adjudicated as probably or possibly related to tolebrutinib by the HAC, a majority of events were detected between weeks 4 and 8 with a median treatment exposure of 6 weeks.
The mean time to onset was 40 days with weekly monitoring (n=14) compared to 60 days for participants enrolled prior to weekly monitoring (n=21). Time to recovery (time from drug interruption to ALT <1.5× ULN) was shorter with weekly monitoring (44 days vs 57 days).
Conclusions: Weekly liver function monitoring in the first 12 weeks reduced time to detection (40 vs 60 days) and led to faster recovery (44 vs 57 days) of DILI. These data support enhanced liver function monitoring as an important tool for improved DILI risk mitigation.

The study was launched as part of a research collaboration funded by Sanofi.

DGN-IN-161

Real-world effectiveness and treatment persistence of ublituximab in people with multiple sclerosis: a multicenter cohort study from four German university centers

Simon Faissner[1], Georg Gold[1], Enver Rovcanin[2], Romy Baumgart[3], Patricia Kirschner[4], Steffen Pfeuffer[3], Ruth Schneider[1], Anke Salmen[1], Christoph Kleinschnitz[2], Refik Pul[2], Marc Pawlitzki[4,5], Sven G. Meuth[4,5], Daniel Lüftenegger[6], Andreas Schmitt[6], Ralf Gold[1]

[1]Department of Neurology, Ruhr-University Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany, [2]University Medicine Essen, Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, Essen, Germany, [3]Department of Neurology, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany, [4]Department of Neurology and Medical Faculty, University Hospital Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [5]Department of Neurology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany, [6]Neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Langenfeld, Germany

Background: Ublituximab is a glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody approved for relapsing multiple sclerosis (MS) with enhanced elimination of CD20 positive cells, enabling rapid 1-hour infusions after the initial dose. Although pivotal-trial efficacy is established, real-world data, particularly in orally pre-treated cohorts and in patients switching from other anti-CD20 therapies, remain scarce.

Objectives: To characterize the real-world use of ublituximab and to assess its effectiveness, tolerability and treatment persistence in people with MS (pwMS), treated at German university centers.

Research questions: (1) Which patients receive ublituximab and for what reasons? (2) Does ublituximab reduce relapse and MRI activity and stabilize disability? (3) How long-lasting is peripheral B-cell depletion? (4) What is the tolerability (infusion-related reactions, IRR) and treatment persistence?

Methods: Retrospective, multicenter analysis of 364 pwMS treated with ublituximab across four German university centers. Demographics, treatment history, annualized relapse rates, EDSS changes, MRI, CD19+ B-cell counts, IRR and discontinuation were collected. Patients with unknown status were excluded from the respective analyses.

Results: Patients had a mean age of 41.1 (±13.3 SD) years and 69.8% were female. Patients had a mean disease duration of 9 (±8.9) years and a median EDSS of 2.5 (25% percentile 2.0-4.5; mean EDSS of 3.2±2.1). 58.5% were pre-treated (mean 1.2 prior immunotherapies), most frequently switching from ocrelizumab (21.6%), ofatumumab (18.9%) or rituximab (11.4%); 41.5% were treatment naïve.

Relapse activity fell by 85%, from a mean of 0.71 relapses in the 12 months before treatment start to 0.11 in the 12 months thereafter. Reductions were consistent in treatment-naïve (0.83→0.06; −92.8%) and pre-treated patients (0.63→0.14; −77.8%). In a subgroup of patients with MRI scans, new or enlarging T2 lesions were reported in 15.7% (31/104). EDSS remained stable or improved in 223/273 patients (81.7%). Peripheral B cells were durably depleted from median 158/µl (range 0-1200) at baseline to median 0 (0-49) prior to the second infusion. IRR were largely confined to the 1st infusion (46/287, 16.0%) and declined thereafter (2nd infusion 4.8%; ≤6.7% at later infusions). Persistence was high: only 12/251 (4.8%) patients discontinued ublituximab, most commonly due to patient wish (5/12); adverse events (2/12) and lack of efficacy (2/12).

Conclusions: In this real-world cohort, including a large proportion of pre-treated patients switching from other anti-CD20 therapies, ublituximab was associated with a marked reduction in relapse activity, low MRI activity, disability stabilization and sustained B-cell depletion. Tolerability was favorable, with IRR largely limited to the first infusion and high treatment persistence. These data support ublituximab as a highly effective and well-tolerated option in routine MS care.

DGN-IN-163

Sustained Patient Satisfaction and Serum Neurofilament Light Chain and Glial Fibrillary Acidic Protein Biomarker Dynamics in People with MS Receiving Subcutaneous Ocrelizumab: 6-Month Interim Results from the Ongoing SurfSubQ Study

Marc Pawlitzki[1,2], Jens Kuhle[3], Antje Giede-Jeppe[4], Robert Hoepner[5], Iris Wittner[6], Karin Schulze-Bosse[7], Cédric Martin[6], Pascal Benkert[3], Sven G. Meuth[1,2]

[1]Department of Neurology and Medical Faculty, University Hospital Duesseldorf (UKD) (affiliation at the time of the study), Duesseldorf, Germany, [2]Department of Neurology, University Hospital Münster (current affiliation), Muenster, Germany, [3]University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland, [4]Department of Neurology – Neurovascular Diseases and Neuroimmunology, Tuebingen University Hospital, Tuebingen, Germany, [5]Department of Neurology, Inselspital – University Hospital of Bern, Bern, Switzerland, [6]Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany, [7]Central Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, University Hospital Duesseldorf (UKD), Duesseldorf, Germany

Background: Real-world evidence on treatment (Tx) experience and patient satisfaction of people with MS (pwMS) with subcutaneous ocrelizumab (OCR SC) and biomarker dynamics upon initiation or switch is scarce.

Objectives: To evaluate Tx satisfaction and trajectories of serum neurofilament light chain (sNfL) and glial fibrillary acidic protein (sGFAP) in pwRMS/PPMS (relapsing/primary progressive) receiving OCR SC.

Methods: SurfSubQ (NCT06780150) is a prospective, observational study enrolling pwRMS/PPMS initiating OCR SC coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20 (920 mg every 6 months) over 1 year. Treatment Administration Satisfaction Questionnaire SC (TASQ-SC) is used to evaluate Tx satisfaction.

Biomarkers (sNfL/sGFAP) are assessed using the Roche Elecsys immunoassay and expressed as age/body mass index-adjusted Z-scores. Reasons for switching to OCR SC and physician-reported sNfL utility are recorded. Preliminary 6-month data (cutoff date: 4/2/26) are shown.

Results: This analysis includes 450/842 participants. At baseline, 82.5% had RMS and 17.5% PPMS; 32.9% were untreated, 33.8% had prior OCR intravenous (IV), and 33.3% prior other disease-modifying therapies (DMTs). pwRMS had a median (interquartile range [IQR]) time from diagnosis to OCR SC start of 6.7 years (1.3–14.2; n=368). Median (IQR) Expanded Disability Status Scale score was 2.0 (1.0–3.5; n=322) in pwRMS and 4.0 (3–6; n=70) in pwPPMS.

In RMS, the main reason for switch was lack of efficacy across other DMTs (ofatumumab [73.7%,14/19], cladribine [63.2%,12/19], platform therapies [52.2%,36/69], S1PR modulators [81.1%,30/37], alemtuzumab [66.7%,2/3]) except natalizumab (JCV-positivity [50%,11/22]); for OCR IV, it was patient preference (58.7%,61/104).

At 6 months, 93.9% (214/228) of pwMS were (very) satisfied (TASQ-SC) with OCR SC. Median (IQR) baseline sNfL/sGFAP Z-scores were 0.55 (−0.84–1.6)/−0.05 (−0.95–0.88;n=349) in pwRMS and 0.55 (−0.39–1.51)/0.13 (−1.28–0.88; n=71) in pwPPMS. Mean (standard deviation) 6-month NfL Z-score reductions were −0.54 (−1.27–0.21; n=162) and 0 (−0.61–0.45; n=31), respectively. 87.4% (208/238) of physicians found sNfL useful for patient management. Safety was consistent with OCARINA (NCT05232825, NCT03972306), with no new signals.

Conclusions: This interim analysis shows high patient satisfaction with OCR SC. Reductions in sNfL reflect lower neuroinflammation and support overall biomarker utility in disease management. Updated results with a larger cohort and 12-month data stratified by prior Tx will be presented.

DGN-IN-169

Real-world experience of switching from intravenous to subcutaneous ocrelizumab in people with relapsing and primary progressive MS: Data from the CONFIDENCE study

Frank Hoffmann[1], Ingo Kleiter[2], Mathias Buttmann[3], Martin S. Weber[4,5], Sven G. Meuth[6,7], Saskia Walter[8], Tjalf Ziemssen[9]
[1]Hospital Martha-Maria Halle-Dölau, Halle an der Saale, Germany, [2]Marianne-Strauß-Klinik, Berg, Germany, [3]Department of Neurology, Caritas Hospital, Bad Mergentheim, Germany, [4]Institute of Neuropathology, Department of Neurology, University Medicine Goettingen, Goettingen, Germany, [5]Fraunhofer-Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Goettingen, Germany, [6]Department of Neurology, University Clinic Duesseldorf, Heinrich-Heine-University Duesseldorf (affiliation at the time of the study), Duesseldorf, Germany, [7]Department of Neurology, Institute for Translational Neurology and Neurology Clinic, Muenster (current affiliation), Muenster, Germany, [8]Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany, [9]Center of Clinical Neuroscience, Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, TUD Dresden University of Technology, Dresden, Germany

Background: The phase III OCARINA II study established the non-inferiority of subcutaneous (SC) ocrelizumab (OCR) compared to intravenous (IV) administration in people with relapsing/primary progressive MS (pwRMS/PPMS). With a short administration time, OCR SC potentially increases convenience for pwMS and healthcare providers.
Objectives: To present safety outcomes in pwRMS/PPMS switching from OCR IV or other disease modifying therapies (DMTs) to OCR SC in the CONFIDENCE study, and to report on treatment satisfaction from the trotzMS patient-support program.
Methods: We included pwMS from CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) who switched from OCR IV or other DMTs to OCR SC (coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20) between 22/07/2024 and 10/10/2025, and analyzed reasons for switching and incidence rates of treatment-emergent adverse events (AEs). Additionally, we included pwMS from trotzMS who switched from OCR IV to SC or newly started OCR SC, and analyzed satisfaction and convenience using the Treatment Administration Satisfaction Questionnaire (TASQ).
Results: The CONFIDENCE cohort (RMS: n=236; PPMS: n=60) had a mean (± standard deviation) time since diagnosis of 9.32±7.46 and 4.16±5.08 years, respectively. At the time of treatment start (OCR IV or other DMTs), 68.4% of pwRMS had an EDSS of 0–3.5 and 78.0% of pwPPMS had an EDSS of 0–5.5.
Of all pwMS (n=296), 293 switched from OCR IV to SC, 3 from other DMTs. The primary driver for switch was patient wish (67.9%), followed by physician wish due to capacity (17.6%).
In pwMS under treatment with OCR SC, the time-adjusted AE rate was 37.0 events per 100 patient-years, and no new safety signals were identified. Injection site reactions occurred in 2 pwRMS (none in pwPPMS), all of which were non-serious and mild to moderate in intensity. Serious infections remained infrequent (RMS: 0.8%; PPMS: 1.7%). One fatal AE (sepsis) was reported in the RMS group and was not assessed for potential relation to OCR treatment.
Baseline characteristics and treatment satisfaction results (TASQ) of pwMS from the trotzMS program will be presented.
Conclusions: Preliminary real-world experience confirms that OCR SC is well tolerated, with a safety profile that is consistent with the known IV formulation. The switch was largely based on participants' own wish. Administration of OCR SC twice yearly simplifies treatment for both pwMS and healthcare providers and potentially enhances treatment convenience.

DGN-IN-170

MS-Registerstudie zum Einfluss initialer Therapiestrategien auf die berufliche Teilhabe

Peter Flachenecker[1], Uwe Meier[2], Gereon Nelles[3], Alexander Stahmann[4], Tabea Wiemer[5], Ingo Kleiter[6]
[1]Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland, [2]Neuro-Centrum, Grevenbroich, Deutschland, [3]Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [4]MS-Register, MS Forschungs- und Projektenwicklungs-gGmbH, Hannover, Deutschland, [5]Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland, [6]Marianne-Strauß-Klinik, Berg, Deutschland

Hintergrund: Bei der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) vollzieht sich ein Paradigmenwechsel von einer Eskalationsstrategie (ET) hin zum frühzeitigen Einsatz hochwirksamer krankheitsmodifizierender Therapien („Hit Hard and Early", HHE). Langfristige sozioökonomische Endpunkte wie der Erhalt der Arbeitsfähigkeit sind für Patienten essenziell, jedoch im Kontext dieser Therapiestrategien unzureichend untersucht.
Fragestellung: Untersuchung des Einflusses früher RRMS-Behandlungsstrategien (insbesondere HHE vs. ET/moderate Therapie) auf die langfristige berufliche Teilhabe und das Risiko einer vorzeitigen Berentung.
Methoden: Diese retrospektive Analyse des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft erfasste Daten von Erwachsenen, die innerhalb von 3 Jahren nach der MS-Diagnose in das Register aufgenommen wurden, zum Zeitpunkt der Diagnose einer Voll- oder Teilzeitbeschäftigung nachgingen oder eine Ausbildung absolvierten und über einen Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 24 Monaten verfügten (Zeitraum von Januar 2015 bis Januar 2025).
Basierend auf der Behandlungsstrategie innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Erstdiagnose der MS wurden folgende Gruppen gebildet:
1. Kkeine DMT-Behandlung;
2. Moderat wirksame Behandlung (MT) mit DMTs der Wirksamkeitskategorie 1 (gemäß Leitlinie der DGN);
3. ET mit moderat wirksamen DMTs gefolgt von hochwirksamen DMTs;
4. Therapie mit hochwirksamen DMTs der Wirksamkeitskategorie 2 (HHE1) oder 3 (HHE3) oder;
5. Umstellung von Kategorie 2 auf 3 (HHE2, aufgrund der geringen Patientenzahl nicht analysiert).
Die Gruppen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode untersucht, adjustiert anhand inverser Propensity-Score-Gewichtung unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose und Behinderungsgrad (Expanded Disability Status Scale, EDSS).
Ergebnisse: Die Kohorte (N=1725; 68,8% weiblich) wies bei Diagnose ein medianes Alter (Interquartilsbereich) von 33,3 (26,3–41,8) Jahren und einen medianen EDSS von 1,0 (0,0–2,0) auf. Zu Baseline berichteten 14,0% der Patienten berufliche Einschränkungen (Bereich: 11,7% [MT] bis 18,2% [ET]).
5 Jahre nach der Diagnose blieb die Wahrscheinlichkeit einer Beschäftigung ohne vorzeitige Berentung in allen Gruppen hoch und reichte von 90,3% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 77,5–96,0%) in der ET-Gruppe bis zu 97,1% (92,8–98,8%) in der Gruppe ohne DMT. Nach 10 Jahren wurden die numerisch höchsten Beschäftigungsraten in den Gruppen HHE1 und HHE3 beobachtet (94,6% [84,5–98,2] bzw. 93,1% [87,7–96,1]), während die Gruppe ohne DMT die niedrigste Rate aufwies (86,9% [73,7–93,8]). Die Gruppenunterschiede erreichten keine statistische Signifikanz. Die Wahrscheinlichkeit einer EDSS-Progression verblieb über den gesamten Beobachtungszeitraum gruppenübergreifend auf einem niedrigen Niveau.
Schlussfolgerungen: Das Risiko einer vorzeitigen Berentung war in allen Gruppen gering: 5 und sogar 10 Jahre nach der Diagnose wurden weniger als 10% der Menschen mit RRMS vorzeitig berentet, unabhängig von der gewählten Therapiestrategie in den ersten 2 Jahren. Diese Ergebnisse könnten dadurch beeinflusst sein, dass die meisten Patienten im MS-Register an hochspezialisierten MS-Zentren behandelt wurden.
Obwohl keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, sollten weitere Studien einen möglichen langfristigen Nutzen eines frühzeitigen Beginns von hochwirksamen RRMS-Therapien als präventive Maßnahme hinsichtlich der beruflichen Teilhabe untersuchen.

DGN-IN-174

OPERETTA 2: Continued Follow-Up of the Efficacy and Safety Profile of Ocrelizumab in Pediatric Relapsing-Remitting MS

Victoria Tüngler[1], Kumaran Deiva[2], Rafael Paternò Castello[3], Barbara Steinborn[4], Eduardo F. Vasconcellos[5], Romain Marignier[6], Tetyana Nehrych[7], Teri Schreiner[8], Leslie A. Benson[9], Chien-Ju Lin[10], Carole Marcillat[11], Corinne Manlius[11], Tammy Hennika[12], Miao Xu[13], Brenda Banwell[14]

[1]Policlinic for Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Dresden University of Technology, Dresden, GErmany, [2]Department of Pediatric Neurology, Bicêtre Hospital, AP-HP; Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Paris, France, [3]Department of Neurology, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; CPQuali Pesquisa Clínica Ltd, São Paulo, Brazil, [4]Poznan University of Medical Sciences, Department of Developmental Neurology, Poznań, Poland, [5]L2 IP Instituto de Pesquisas Clínicas, Brasília, Brazil, [6]Centre de Référence des Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon; Department of Neurology, Sclérose en Plaques, Pathologies de la Myéline et Neuro-inflammation, Lyon, France, [7]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, [8]University of Colorado; Children's Hospital Colorado, Rocky Mountain MS Center, Aurora, United States, [9]Boston Children's Hospital, Department of Neurology, Boston, United States, [10]Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom, [11]F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland, [12]Genentech Inc., South San Francisco, United States, [13]Roche (China) Holding Ltd, Shanghai, China, [14]Department of Pediatrics, Johns Hopkins University, Baltimore, United States

Background: Pediatric-onset MS (POMS) accounts for 2-10% of all MS cases worldwide and is associated with greater brain lesion burden, higher relapse rates and earlier disability than adult-onset MS. Primary data from the Phase III OPERETTA 2 study (NCT05123703) demonstrated the efficacy and favorable safety profile of ocrelizumab (OCR) compared with fingolimod (FINGO) in patients aged 10-17 years, highlighting OCR as an effective and well-tolerated potential treatment option for POMS. Long-term data are needed to better understand the efficacy and safety profile in patients with POMS.

Objectives: To provide further follow-up data on the efficacy and safety of OCR in patients with POMS from OPERETTA 2.

Methods: Patients were randomized (1:1) to intravenous OCR 600 mg every 24 weeks or oral FINGO 0.5 mg daily, with matching placebos, over a double-blind period (DBP) until the last patient randomized completed ≥24 weeks.

Following the DBP, patients could enter the open-label extension (OLE) period planned to last ≥144 weeks, during which they either continued OCR treatment or switched from FINGO to OCR.

Safety and efficacy were assessed throughout the OLE period until the clinical cutoff date (Feb 9, 2026), including relapses and new or enlarging T2 lesions. A post hoc analysis of adjusted protocol-defined annualized relapse rate (ARR) at Week 96 of the DBP was also conducted to evaluate efficacy, assuming a study design with a fixed duration of 96 weeks.

Results: In total, 185 patients received OCR (n=93) or FINGO (n=92) during the DBP. As of January 2026, 170 patients completed the DBP and 148 transitioned to the OLE; 89 of 89 (100%) continued OCR and 59 of 81 (73%) switched from FINGO to OCR. At the time of data presentation, the longest exposure to OCR was 3.7 years, and the safety profile of OCR in the OLE remained consistent with the DBP. Efficacy and safety were assessed continuously and will be presented. In the post hoc Week 96 analysis of the DBP, OCR (n=35) significantly reduced relapses vs FINGO (n=36; ARR 0.021 vs 0.143; rate ratio=0.147 [95% CI 0.019-0.823]; *P*=0.023).

Conclusions: Post hoc analysis at Week 96 of the DBP subgroup demonstrated a significant reduction in ARR for OCR vs FINGO, aligning with previous data to confirm the strong efficacy of OCR in POMS. OCR demonstrated high study retention and a sustained, favorable safety profile. Follow-up for continuous reporting of long-term data remains ongoing.

DGN-IN-175

CONFIDENCE long-term real-world safety data from intravenous and subcutaneous ocrelizumab in people with relapsing and primary progressive MS

Yavor Yalachkov[1], Mathias Buttmann[2], Martin S. Weber[3,4], Sven G. Meuth[5,6], Saskia Walter[7], Tjalf Ziemssen[8]
[1]Department of Neurology, University Medicine, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany, [2]Department of Neurology, Caritas Hospital, Bad Mergentheim, Germany, [3]Institute of Neuropathology, Department of Neurology, University Medicine Goettingen, Goettingen, Germany, [4]Fraunhofer-Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Goettingen, Germany, [5]Department of Neurology, University Clinic Duesseldorf, Heinrich-Heine-University Duesseldorf (affiliation at the time of the study), Duesseldorf, Germany, [6]Department of Neurology, University Hospital Münster (current affiliation), Muenster, Germany, [7]Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany, [8]Center of Clinical Neuroscience, Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, TUD Dresden University of Technology, Dresden, Germany

Background: Long-term data from the Phase III OPERA and ORATORIO studies demonstrate that ocrelizumab (OCR) is effective for over 11 continuous years of treatment in people with relapsing/primary progressive MS (pwRMS/PPMS). The German non-interventional, post-authorization safety study CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) documents long-term effectiveness and safety of OCR in pwMS.
Objectives: To evaluate the safety of OCR for up to 7.5 years in clinical practice, including a subgroup analysis on pwMS receiving subcutaneous administration of OCR (OCR SC).
Methods: Recruitment for CONFIDENCE started in 04/2018 and was completed in 03/2022. Data cut-off was 10/10/2025. Adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs) of pwMS treated with ≥1 dose of OCR were recorded according to system organ class and preferred term. Safety data of pwMS who switched to OCR SC (coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20; switch possible from 22/07/2024) were analyzed.
Results: We included 2,772 OCR-treated pwMS (RMS: 2,267, PPMS: 505) with a total of 12,837.76 person-years (PY) of exposure and a mean observation time (standard deviation [SD]) of 4.59 (1.93) years. 296 pwMS switched to OCR SC accounting for 200.21 PY of exposure and a mean observation time of 5.63 (1.06) years at data cut-off.
At baseline, the RMS cohort had a mean (SD) age of 41.18 (11.39) years, 72.4% were female, and 32.4% had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≥4. The mean time since first MS symptoms and first diagnosis (SD) was 10.77 (8.77) and 8.98 (7.84) years, respectively.
At baseline, the PPMS cohort had a mean (SD) age of 51.36 (9.85) years, 56.8% were female, and 28.8% had an EDSS score >5.5–6.5, 3.7% a score ≥7. The mean time since first MS symptoms and first diagnosis (SD) was 8.38 (7.57) and 5.35 (6.60) years, respectively.
The proportion of pwMS who discontinued OCR was 23.9% (0.2% due to AEs) in the RMS cohort and 38.0% (0.4% due to AEs) in the PPMS cohort. The most common AEs were infections and infestations, and the overall proportions of pwMS with AEs and SAEs per year did not increase over time and were similar in pwRMS and pwPPMS *(Figure 1)*. Data for all 7 observation years will be presented.
In the OCR SC population, the most common AEs and SAEs were infections and infestations *(Figure 2)*. Additional data will be presented for this population.
Conclusions: In this large real-world population, long-term treatment of MS with OCR is supported by a manageable safety profile. Consistent with previous clinical trials, no new safety signals were observed. This real-world experience confirms that OCR SC is well tolerated.

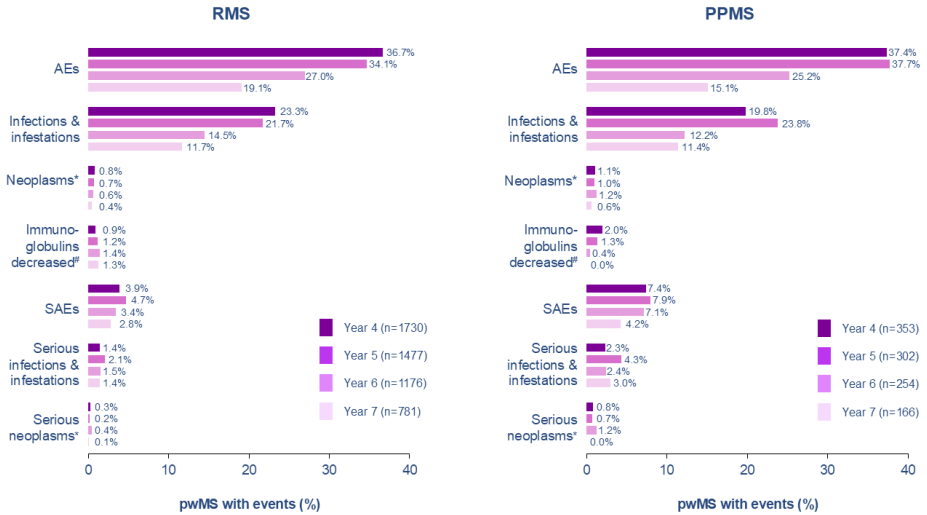


*Figure 1: AEs and SAEs in the treatment years 4, 5, 6 and 7. *Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps); #terms related with a decrease in Igs/hypogammaglobulinaemia in IgG, IgM, IgA in "Investigations" and "Immune system disorders", with multiple selections possible. AE, adverse event; Ig, immunoglobulin; SAE, serious adverse event.*

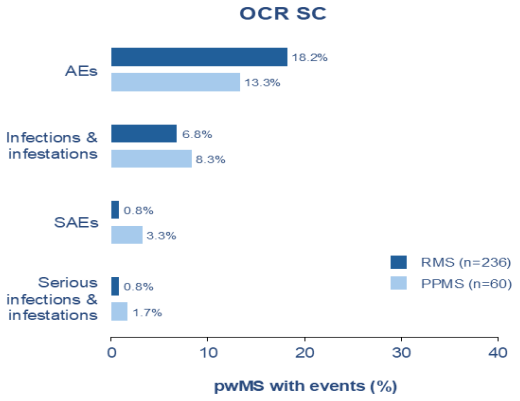


Figure 2: AEs and SAEs in the ocrelizumab subcutaneous (OCR SC) population from 22/07/2024 until 10/10/2025. AE, adverse event; SAE, serious adverse event.

DGN-IN-177

NeofiLos –Real-World Feasibility and Clinical Utility of Serial Serum Neurofilament Light Chain Monitoring in Routine Care of Relapsing Multiple Sclerosis in Germany

Katja Akgün[1], Birte Elias-Hamp[2], Klaus Lehmann-Horn[3], Inessa Schwab Sauerbeck[4], Tjalf Ziemssen[1]
[1]Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland, [2]Neuropraxis Elias, Praxis für Neurologie und Psychiatrie, Hamburg, Deutschland, [3]Neuropraxis München Süd, München, Deutschland, [4]Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Background: Serum neurofilament light chain (sNfL) is a sensitive biomarker of neuroaxonal damage and disease activity in relapsing multiple sclerosis (RMS). While its prognostic value is well established in clinical trials, evidence on its implementation and clinical impact in routine neurological practice remains limited.
Objectives: NeofiLos is a project to evaluate feasibility, physician acceptance, and clinical utility of serial sNfL measurements in real-world RMS care among office based neurologists in Germany.
Methods: NeofiLos was a prospective, non-interventional, multi-center data collection project including >1,500 RMS patients (1012 pts in cohort 1, 490 pts in cohort 2) across 83 office-based neurologists in Germany. sNfL was assessed at timepoint of program inclusion (TPI) and longitudinally (by quarterly interval up to 12 months in cohort 1; 6 months in cohort 2) in patients receiving ofatumumab or other approved platform therapies (DMTs).
Neurologists completed structured questionnaires on perceived utility, integration into clinical workflows, and impact on decision-making. Cohort 2 additionally evaluated concordance between CE-certified and research-use-only (RUO) assays.
Results: At TPI in cohort 1 23,0 % of 990 patients eligible for this analysis showed elevated sNfL levels, declining slightly to 19,4 % at follow-up, particularly after treatment initiation. sNfL was predominantly used as a complementary tool to support longitudinal disease monitoring, contextualize clinical and MRI findings, and identify potential subclinical disease activity (94,4 – 97,6% approval rating per interval) leading to treatment modifications in ≤3.4 % of cases per interval.
Physician-perceived clinical value of sNfL increased over time: up to 79,5 – 88,3 % of neurologists rated sNfL as a useful adjunct for treatment decisions, and agreement that sNfL enables risk stratification and anticipates disease activity increased from 64.1 % to 80.8 % over the same period. Integration into routine practice was considered feasible (high agreement scores), with 73,5 – 78,6 % indicating willingness for continued use. In cohort 2, sustained feasibility of serial testing in routine practice was confirmed, together with broad concordance between CE-certified and RUO assays.
Remaining implementation challenges included interpretation of results, standardization, and reimbursement in daily practice.
Conclusions: NeofiLos demonstrates that serial sNfL monitoring is feasible in routine RMS care and widely accepted among neurologists in Germany. While not a stand-alone driver of therapeutic decisions, sNfL provides meaningful complementary information for disease monitoring and identification of subclinical disease activity. Broader implementation will depend on guideline integration, standardized interpretation, and reimbursement frameworks.

DGN-IN-186

Ocrelizumab stabilisiert Fatigue und senkt die Krankheitslast bei schubförmiger MS über 24 Monate: Real-World-Daten der MoOzaRt-Studie

Herbert Schreiber[1], Tabea Wiemer[2], Enya Weber[2], Iris-Katharina Penner[3,4]

[1]Neurological Practice Center & Neuropoint Academy, Ulm, Germany, [2]Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany, [3]Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Neurology, Bern, Switzerland, [4]COGITO Center for applied neurocognition and neuropsychological research, Duesseldorf, Germany

Hintergrund: Fatigue gilt als eines der häufigsten und belastendsten Symptome bei Multipler Sklerose (MS). Sie hat negative Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten, soziale Kontakte sowie die Leistungsfähigkeit im Beruf. Die ORATORIO-Studie zeigte, dass Ocrelizumab die körperlichen, kognitiven und psychosozialen Aspekte der Fatigue bei Patient:innen mit primär progredienter MS verbessert.

Ziele: Real-world Daten zum Einfluss von Ocrelizumab auf Fatigue und Lebensqualität bei schubförmiger MS (RMS) sind nach wie vor begrenzt. Ziel der laufenden nicht-interventionellen MoOzaRt-Studie (ISRCTN55332718) ist die Untersuchung des Einflusses von Ocrelizumab im Versorgungsalltag auf die von Patient:innen berichtete persistierende (Trait-) Fatigue und vorübergehende (State-) Fatigue sowie deren Einfluss auf das tägliche Leben von RMS-Patient:innen.

Methoden: In diese multizentrische Studie wurden 272 RMS-Patient:innen aus Deutschland und der Schweiz eingeschlossen, die eine Erstbehandlung mit Ocrelizumab begannen. Der kombinierte primäre Endpunkt definierte den Therapieerfolg als eine klinisch bedeutsame Verringerung (≥ 9 Punkte) oder Stabilisierung (± 8 Punkte) der Trait-Fatigue gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Monaten (FSMC-Gesamtscore). Sekundäre Endpunkte umfassten die akute State-Fatigue (Visuelle Analogskala [VAS]), den EDSS-Wert, die Sicherheit sowie gezielte patientenberichtete Endpunkte (PROs).

Ergebnisse: Die 3. Zwischenanalyse (Datenschnitt: 3. März 2026) umfasste 261 Patient:innen mit einem Follow-up von mindestens 12 Monaten (67,4 % weiblich, mittleres Alter [SD] 38,3 [10,6] Jahre, mittlerer EDSS-Wert [SD] 2,43 [1,52]). Die Therapietreue war hoch: 83,9 % der Patient:innen schlossen den 24-monatigen Zeitraum ab (Status bei Studienende: N = 211). Die Trait-Fatigue blieb gut kontrolliert, 89,4 % der Patient:innen erreichten über 24 Monate eine Stabilisierung (58,9 %) oder eine klinisch bedeutsame Verbesserung (30,5 %) im FSMC-Gesamtscore (FAS; N = 246). Die Stabilisierung/Verbesserung zeigte sich unabhängig vom Alter (<40 Jahre: 90,3 % [N = 145]); ≥40 Jahre: 88,1 % [N = 101]) oder der Verabreichungsform (intravenös: 89,3 % [N = 225]; Wechsel auf subkutan: 90,5 % [N = 21]).

Darüber hinaus induzierte Ocrelizumab nach der Infusion und den kurzfristigen Nachuntersuchungen (2 Tage bzw. 3 Monate post infusionem) keine akute State-Fatigue (mediane VAS-Differenz [absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert]: 0,0)). Über zwei Jahre hinweg verringerte sich die psychische Krankheitslast: Die mittlere Differenz [SD] in der psychischen MSIS-29-Skala betrug -2,3 [18,3]. Der HADS-Score für Angst bzw.

Depression zeigte nach 24 Monaten eine mittlere Differenz [SD] von -0,5 [3,0] bzw. -0,1 [3,1] gegenüber dem Ausgangswert. Der selbstwahrgenommene kognitive Status (PDQ-20) blieb stabil (mittlere Differenz [SD]: 0,1 [0,5]). Die Teilnehmenden zeigten zudem geringere Fehlzeiten am Arbeitsplatz (mittlere Differenz [SD]: -4,0 [25,2]) sowie eine geringere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (mittlere Differenz [SD]: -3,2 [22,2]), gemessen mittels WPAI.

Schlussfolgerungen: Ocrelizumab zeigt eine hervorragende Therapietreue und kontrolliert effektiv die hochgradig belastende Trait-Fatigue bei nahezu 90 % der RMS-Patient:innen über zwei Jahre hinweg – unabhängig von Alter oder Verabreichungsweg. Der simultane Erhalt des psychischen Wohlbefindens und der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie die konsekutive Verringerung der sozioökonomischen Krankheitslast unterstreichen den umfassenden therapeutischen Benefit bei RMS.

DGN-IN-206

Patient-Reported Outcomes of First-Line Ofatumumab in Early Relapsing Multiple Sclerosis: Interim Results from AIOLOS

Gereon Nelles[1], Carola Wagner[2]
[1]NeuroMed Campus, Cologne, Germany, [2]Novartis Pharma GmbH, Nuernberg, Germany

Background: Ofatumumab demonstrated superior efficacy and comparable safety compared with teriflunomide in the Phase 3 ASCLEPIOS I/II trials across the overall relapsing multiple sclerosis (RMS) population and multiple subgroups. However, real-world data on ofatumumab in people with early, mildly active RMS are limited.
Objectives: This prospective, multicenter non-interventional study (NIS) evaluates first-line ofatumumab, interferon β1 (IFNβ1) or glatiramer acetate (GA) in treatment-naïve people living with RMS (plwRMS) without highly active disease in German routine clinical care. The primary objective is treatment retention at month 24. Secondary objectives include effectiveness, safety, patient-reported outcomes, and socio-economic parameters.
Methods: Overall, 514 treatment-naïve plwRMS without highly active disease were enrolled. Key eligibility criteria included an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤2.5 and an MS diagnosis within five years of symptom onset. Participants received first-line ofatumumab, IFNβ1, or GA at physician discretion. Data were collected via questionnaires and electronic case report forms.
Results: This descriptive interim analysis included 412 participants treated with ofatumumab and 93 treated with IFNβ1 or GA, with up to 24 months of follow-up. Baseline characteristics indicated a higher disease burden in the ofatumumab group, including more frequent relapses in the year before baseline, higher EDSS scores, more pyramidal, brainstem and bladder/bowel symptoms, and fewer participantswith NEDA-3 status at baseline, despite a shorter interval between first symptoms and diagnosis.
Self-reported adherence was higher with ofatumumab than with IFNβ1/GA (86% vs. 66%). Notably, concerns about treatment-related adverse effects led 20% of non-adherent IFNβ-1/GA-treated participants to deviate from the prescribed injection schedule compared with 5% in the ofatumumab group.
Ofatumumab demonstrated favorable patient-reported outcomes over 24 months, including lower numerical treatment burden (−30%), higher treatment satisfaction and improved mental health. While fatigue remained stable during year 1 in both groups, worsening fatigue was observed in year 2 with IFNβ1/GA. Over 24 months, ofatumumab-treated participants showed shifts toward lower depression and anxiety symptom severity categories, whereas less favourable patterns were observed among IFNβ1/GA-treated participants.
The incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious adverse events (TESAEs) was similar between the ofatumumab and IFN/GA treatment groups. More discontinuations due to TEAEs were observed with IFN or GA versus ofatumumab (14.0% versus 2.2%). Immunoglobulin M levels remained above the lower limit of normal and immunoglobulin G levels remained stable in the ofatumumab group.
Conclusions: This interim analysis of treatment-naïve plwRMS without highly active disease in routine clinical care supports the favorable benefit-risk profile of ofatumumab as a first-line treatment option. Beyond clinical outcomes, patient-reported measures suggest advantages of ofatumumab with respect to mental well-being, treatment burden, and treatment satisfaction compared with IFNβ1/GA, while maintaining high and sustained treatment adherence. These findings complement efficacy and safety data and further characterize patient experience with self-administered first-line therapies.

DGN-IN-209

Long-term Treatment Effects of Frexalimab on NfL, CXCL13, and Brain Volume Loss in Relapsing Multiple Sclerosis

Cristina Granziera[1], Patrick Vermersch[2], Bijana Djukic[3], Svend Geertsen[3], Andrea Shafer[3], Philippe Truffinet[4], Gavin Giovannoni[5], on behalf of the Frexalimab Phase 2 Trial Group

[1]Translational Imaging in Neurology (ThINk) Basel, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine; Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland, [2]University of Lille, Inserm U1172 LilNCog, CHU Lille, FHU Precise, Lille, France, [3]Sanofi R&D, Evidence Generation and Decision Science, Cambridge, MA, United States, [4]Sanofi, Gentilly, France, [5]Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Background: Frexalimab, a second-generation anti-CD40L monoclonal antibody, inhibits the costimulatory CD40/CD40L pathway and may recalibrate immune networks involving adaptive and innate immunity. In the double-blind period of the Phase 2 trial (NCT04879628) in participants with relapsing multiple sclerosis (pwRMS), frexalimab 1200mg/intravenous (IV) showed an 89% reduction in new gadolinium-enhancing (Gd+) T1 lesions vs placebo at W12. This was accompanied by 24% and 21% reductions in plasma NfL and CXCL13 levels, respectively.

Objectives: To report frexalimab's treatment effects on plasma levels of neurofilament light chain (NfL), chemokine (C-X-C motif) ligand 13 (CXCL13), and brain volume loss (BVL) at year 3 (Week [W] 144) of the Phase 2 open-label extension (OLE).

Methods: 129 pwRMS were randomised (4:4:1:1).to frexalimab 1200mg/IV every 4 weeks (q4w), frexalimab 300mg/subcutaneous (SC) q2w, or matching placebo. After W12, placebo recipients switched to frexalimab and entered OLE. The SC dose was increased to 1800mg q4w to achieve pharmacokinetic comparability with the 1200mg q4w IV dose. Plasma NfL and CXCL13 (baseline–W144) were measured by Quanterix Simoa® assay and Meso Scale Discovery assay, respectively. BVL (baseline–W144) was estimated using Jacobian integration. Results are summarised as % change of geometric mean from baseline for plasma NfL and CXCL13, and median % change from baseline for BVL.

Results: From baseline to W144, frexalimab treatment reduced the plasma NfL levels by 47% (IV), 49% (SC), 35% (placebo»IV), and 45% (placebo»SC). CXCL13 levels decreased by 48%, 61%, 34%, and 28%, respectively. In the IV arm (Phase 3 dose), BVL from baseline was -0.84% (IQR: -1.14 to -0.50) for whole brain, -1.18% (-1.85 to -0.13) for thalamus, and -0.85% (-1.67 to -0.39) for cerebral cortex.

Conclusions:

Three years of frexalimab treatment demonstrated marked reductions in NfL and CXCL13, and limited BVL in pwRMS. These data contribute to understanding the effect of frexalimab on neuroinflammation and neurodegeneration, and support further investigations in both RMS and non-relapsing secondary progressive MS.

DGN-IN-210

Phase 3 FREVIVA Trial of Frexalimab in Non-Relapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Baseline Demographics and Clinical Characteristics of Participants

Stephen Krieger[1], Patrick Vermersch[2], Tanuja Chitnis[3], Yang Mao-Draayer[4], Cristina Granziera[5], Eva Kubala-Havrdova[6], Xavier Montalban[7], Heinz Wiendl[8,9], Ye Li[10], Daphne Robakis[10], Philippe Truffinet[11], Gavin Giovannoni[12]
on behalf of the Frexalimab Phase 3 Trial Group
[1]Corinne Goldsmith Dickinson Center for Multiple Sclerosis, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, United States, [2]University of Lille, Inserm U1172 LilNCog, CHU Lille, FHU Precise, Lille, France, [3]Department of Neurology, Mass General Brigham, Harvard Medical School, Boston, MA, United States, [4]Autoimmunity Center of Excellence, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, United States, [5]Translational Imaging in Neurology (ThINk) Basel, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine; Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland, [6]Department of Neurology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, [7]Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Barcelona, Spain, [8]Department of Neurology and Neurophysiology, University of Freiburg, Freiburg, Germany, [9]Brain & Mind Institute, University of Sydney, Sydney, Australia, [10]Sanofi, Morristown, United States, [11]Sanofi, Gentilly, France, [12]Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Background: Frexalimab, a second-generation anti-CD40L monoclonal antibody, inhibits the costimulatory CD40/CD40L pathway and may recalibrate immune networks involving adaptive and innate immunity. In a Phase 2 trial (NCT04879628) of relapsing MS, frexalimab was well-tolerated and reduced new gadolinium-enhancing (Gd+) T1 lesions by 89% vs. placebo at Week 12 with sustained disease activity reduction over 2.5 years.
The Phase 3 FREVIVA (NCT06141486) trial evaluates efficacy, safety, and tolerability of frexalimab in participants with non-relapsing secondary progressive MS (nrSPMS).
Objectives: To report the baseline characteristics of the FREVIVA trial population.
Methods: REVIVA is a randomised, double-blind, placebo-controlled, event-driven (6-month confirmed composite disability progression) trial. Eligible participants were aged 18–60 years with previous relapsing-remitting MS diagnosis (2017 McDonald criteria), Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores 3.0–6.5, and a current SPMS diagnosis (2013 revised clinical course criteria), i.e., documented disability progression within 12 months before screening and absence of clinical relapses for ≥24 months, confirmed by an adjudication committee. Participants were randomised 2:1 to frexalimab 1200mg IV every 4 weeks or placebo. Baseline demographics, disease history, disability measures, prior disease-modifying therapy (DMT) exposure, and MRI findings are summarised descriptively.
Results: 943 participants were enrolled in the trial (enrolment closed 22 Apr 2026). At baseline, mean age was 49.5 years (86.9% aged >40 years), 63.7% were female, and 86.4% were white. The mean time since SPMS diagnosis was 5.2 years, and the mean time since the most recent relapse was 8.3 years.
Baseline median EDSS score was 6. In terms of prior DMT exposure, 18.7% of participants were treatment-naïve, 31.4% received one DMT, and 49.8% received ≥2 therapies. Most common prior DMTs (≥12% participants in any arm) included ocrelizumab (28.3%), interferon beta-1a (26.2%), dimethyl fumarate (18.8%), glatiramer acetate (17.9%), natalizumab (15.0%), and fingolimod hydrochloride (13.9%). Baseline MRI showed no Gd+ T1 lesions in 94% (868/924) of participants and a mean±SD T2 lesion volume of 16.2±14.7 cm^3.
Conclusions: FREVIVA enrolled a well-characterised nrSPMS population with prolonged disease duration and substantial prior DMT exposure. These baseline characteristics provide a robust foundation for evaluating frexalimab's efficacy and safety in a population with significant unmet need and no approved treatments.

DGN-WP-63

Schlafveränderungen bei Multipler Sklerose – Analyse Smartwatch-basierter Schlafparameter

Patricia Kirschner[1], Jan Voth[1], Melanie Schütte[1], Orhan Aktas[1], Michael Gliem[1], Sven G. Meuth[2], Marc Pawlitzki[1], Lars Masanneck[1,3]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [3]Hasso-Plattner-Institut, Universität Potsdam, Potsdam, Deutschland

Hintergrund: Patienten mit Multipler Sklerose (MS) sind häufig durch Schlafstörungen und Fatigue beeinträchtigt. Schlafveränderungen könnten über immunmodulatorische Mechanismen, insbesondere Veränderungen der Zytokinregulation, sowie möglicherweise über glymphatische Clearance-Prozesse auch neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse beeinflussen. Da die subjektive Einschätzung des Schlafverhaltens häufig nur schwach mit objektiven Messmethoden wie der Polysomnografie korreliert und zudem im Alltag nur eingeschränkt einsetzbar sind, ist die Untersuchung entsprechender Zusammenhänge im Real-World-Setting erschwert.
Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung von Schlafveränderungen bei MS sowie deren Zusammenhang mit MS-bedingten Symptomen mittels Smartwatch zu untersuchen.
Fragestellung: Untersucht wurden Unterschiede im Schlafverhalten von Patienten mit MS im Vergleich zu einer Referenzpopulation sowie Zusammenhänge zwischen digital erhobenen objektiven Schlafdaten, subjektiver Schlafeinschätzung und Behinderungsgrad.
Methoden: Es wurde eine sekundäre gepoolte Analyse von Daten aus vier prospektiven Beobachtungsstudien (NCT05701423, NCT06501950, NCT06461481, NCT06937723) bei 110 Patienten mit MS durchgeführt. Digitale Schlafdaten (unter anderem: Schlafeffizienz und Wachzeit nach dem Einschlafen, WASO) wurden mittels Smartwatch (ScanWatch, Withings) erhoben. Als Referenzkohorte wurden aggregierte Daten von über 100.000 weltweiten Nutzern von Smartwatches des Herstellers Withings genutzt, welche im 3:1 Verhältnis (Kontrollen:Patienten) nach Alter, Geschlecht und Body Mass Index (BMI) zu den Patienten gematcht wurden. Der Behinderungsgrad wurde mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) bestimmt und Fragebögen zur Schlaf- (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) und Lebensqualität (World Health Organization Quality of Life, WHOQoL-BREF) sowie Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS; Fatigue Skala für Motorik und Kognition, FSMC) von den Patienten ausgefüllt.
Ergebnisse: Tabelle 1 fasst die klinischen und digitalen Charakteristika der 110 untersuchten Patienten zusammen.

Merkmal	Median (IQR)
Alter	49 Jahre (38–58)
EDSS	3,25 (2,0–5,5)
Adhärenz nächtlicher Smartwatch-Nutzung	95,8 % (85,8–99,3)
Schlafeffizienz	96,0 % (94,0–97,0)
WASO	14,0 Minuten (8,0–29,0)

Tabelle 1: Charakteristika der Kohorte (n = 110)

Die digital erhobenen Schlafparameter und der subjektiv über Fragebögen erfasste PSQI-Score korrelierten nur schwach miteinander (Spearman ρ=-0,179 für Schlafeffizienz, ρ=0,118 für WASO). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Schlafeffizienz und WHOQoL-BREF-, FSMC- oder FSS-Score. Der PSQI-Score korrelierte über alle Domänen hinweg signifikant mit den WHOQoL-BREF- (siehe Abbildung 1) und FSMC-Scores (ρ=0,5).

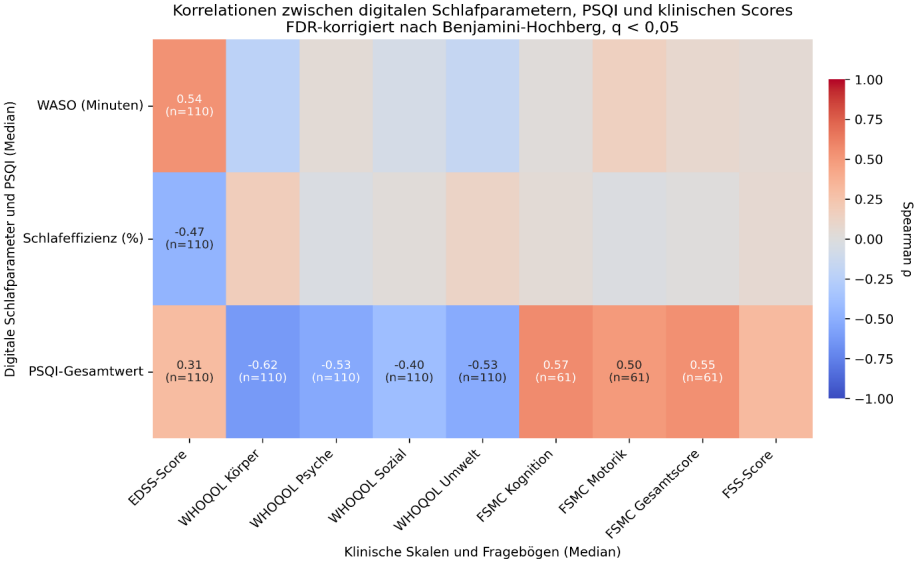


Abbildung 1: Korrelation zwischen digital sowie Fragebogen-erfassten Schlafparametern und klinischen Scores

Schlafeffizienz (ρ=-0,47) und WASO (ρ=0,54) korrelierten signifikant mit dem EDSS. Patienten mit niedrigem Behinderungsgrad (EDSS<3) hatten eine höhere Schlafeffizienz und geringeren WASO als alters-, geschlechts- und BMI-gematchte Kontrollen, während Patienten mit höherem Behinderungsgrad eine schlechtere Schlafqualität im Vergleich zu der Kontrollgruppe hatten. Es konnte zudem ein signifikanter Unterschied der Schlafeffizienz und WASO zwischen den Patienten mit einem EDSS≤3 und der Patientengruppe mit einem EDSS>3 festgestellt werden (jeweils p<0,001).

Schlussfolgerungen: Patienten mit MS und geringer funktioneller Einschränkung zeigten in unserer Untersuchung eine bessere Schlafqualität als die Kontrollgruppe, während ein höherer Behinderungsgrad mit einer verschlechterten Schlafqualität einherging. Die geringe Korrelation zwischen den digital erhobenen Schlafqualitätsparametern und der subjektiv mittels Fragebögen erfassten Schlafqualität bestätigt die eingeschränkte subjektive Einschätzbarkeit der Alltagsdomäne Schlaf. Dies unterstreicht die Notwendigkeit objektiver, alltagstauglicher Methoden zur Untersuchung des Schlafs bei MS, wobei Smartwatches eine praxistaugliche Lösung mit hoher Adhärenz darstellen.

DGN-WP-66

Diagnostische Auswirkungen der überarbeiteten McDonald-Kriterien 2024 in der Analyse von Real-World-Daten

Tamar Kvartskhava[1], Medina Sabykova[1], Klemens Angstwurm[1], Ralf Linker[1], De-Hyung Lee[1]
[1]*Universitätsklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland*

Hintergrund: Die im September 2025 veröffentlichten überarbeiteten McDonald-Kriterien 2024 stellen die bedeutendste Aktualisierung der Diagnosekriterien für die Multiple Sklerose seit der Revision von 2017 dar. Die aktualisierten Kriterien erweitern die diagnostische Grundlage der Multiplen Sklerose in mehrfacher Hinsicht: Der Nervus opticus wird erstmals als fünfte anatomische Lokalisation innerhalb des ZNS für die Bestimmung der räumlichen Dissemination anerkannt, zusätzlich zu den bereits etablierten Regionen — periventrikulär, juxtakortikal oder kortikal, infratentoriell sowie spinal.
Ziele: Ziel dieser Studie ist die Evaluation des diagnostischen Einflusses der Einbeziehung des Nervus opticus als fünfte anatomische Lokalisation für die räumliche Dissemination gemäß den überarbeiteten McDonald-Kriterien 2024 auf die Diagnosestellung der Multiplen Sklerose anhand von Real-World-Daten.
Fragestellung: Welchen diagnostischen Einfluss hat die Anerkennung des Nervus opticus als fünfte topographische Region gemäß den McDonald-Kriterien 2024 auf die MS-Diagnosestellung in Real-World-Daten?
Methoden: In dieser monozentrischen, retrospektiven Analyse wurden Patientendaten der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Regensburg aus dem Zeitraum Januar 2018 bis Oktober 2025 ausgewertet. Eingeschlossen wurden stationäre Patienten mit Erstdiagnose einer Multiplen Sklerose, eines klinisch isolierten Syndroms (KIS) oder einer Retrobulbärneuritis. Alle Patienten mit der Diagnose KIS oder RBN wurden retrospektiv anhand der McDonald-Kriterien 2024 re-evaluiert. Klinische, laborchemische und bildgebende Daten wurden aus Entlassungsbriefen extrahiert.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 263 Patienten eingeschlossen und vier diagnostischen Gruppen zugeteilt: MS (n=169, 64,3%), RBN (n=55, 20,9%), KIS (n=39, 14,8%) sowie eine neu diagnostizierte MS-Gruppe (New MS, n=14), die durch retrospektive Anwendung der McDonald-Kriterien 2024 identifiziert wurde. Das Kollektiv war überwiegend weiblich (60,1%), mit einem mittleren Alter bei Erstmanifestation von 35,6 ± 12,1 Jahren.
Die Anwendung der McDonald-Kriterien 2024 führte zur Reklassifikation von 14 Patienten — ausschließlich aus der KIS-Gruppe — als definitive Multiple Sklerose, was 35,9% aller KIS-Patienten entspricht (14/39). Bezogen auf die gesamte re-evaluierungsfähige Population (RBN und KIS kombiniert, n=94) entspricht dies einer diagnostischen Ausbeute von 14,9% (14/94) sowie einer Reklassifikationsrate von 5,3% bezogen auf das Gesamtkollektiv (14/263).
Zur Einordnung des Ausmaßes dieses diagnostischen Zugewinns wurde die relative Zunahme der MS-Diagnosen als Anteil neu identifizierter MS-Patienten im Verhältnis zu jenen berechnet, die bereits unter den McDonald-Kriterien 2017 die Diagnosekriterien erfüllten. Mit 169 unter den 2017er Kriterien und 183 unter den 2024er Kriterien diagnostizierten Patienten entspricht dies einer relativen Zunahme von 8,3% (14/169).
Schlussfolgerungen: Die überarbeiteten McDonald-Kriterien 2024 wurden auf unser Real-World-Kollektiv angewendet, um den diagnostischen Zugewinn der neuen Klassifikation im klinischen Alltag zu bestimmen. Während der Zugewinn für die Subgruppe der KIS Fälle mit Optikusbeteiligung signifkant ist, bleibt der Effekt für die Gesamtkohorte umschrieben. Für weitere neue Kriterien wie das Zentrale Venenzeichen, paramagnetische Randsaumläsionen sowie freie Leichtketten-Kappa im Liquor, die in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurden, ist von einem ähnlichen Effekt auszugehen.

DGN-WP-75

Choroid plexus enlargement and retinal thinning converge as structural predictors of disability worsening in MS

Tobias Brummer[1], Muriel Schraad[1], Milena Heldt[1], Luisa Beyreuther[1], Frauke Zipp[1], Vinzenz Fleischer[1]
[1]*Department of Neurology, Research Center for Immunotherapy (FZI) and Focus Program Translational Neurosci-ence (FTN), Rhine Main Neuroscience Network (rmn2), University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany*

Background: The choroid plexus (CP) is a key neuroimmune interface in multiple sclerosis (MS), but its role in neurodegeneration and disability progression remains unclear. Retinal neuronal thinning, particularly of the ganglion cell–inner plexiform layer (GCIPL), represents a sensitive marker of neuroaxonal loss and retrograde neurodegeneration.
Objectives: We aimed to investigate whether ventricular inflammatory activity, indexed by CP volume (CPV), is associated with retinal neurodegeneration and disability in MS. Therefore, we evaluated whether combining CP enlargement and retinal thinning provides a structural biomarker composite capable of predicting clinical worsening.
Question: We hypothesized that CP enlargement, as a marker of ventricular immune activation, drives retrograde neuroaxonal injury reflected in retinal thinning – thereby linking compartmentalized CNS inflammation to accelerated disability progression.
Methods: Baseline CPV and optical coherence tomography (OCT) measures (GCIPL and retinal nerve fiber layer [RNFL]) were analyzed in a cohort of 336 MS patients with a mean clinical follow-up of 3.5 years. Associations with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) were assessed cross-sectionally and longitudinally using multivariable regression models. A combined structural risk phenotype (reduced GCIPL and/or reduced RNFL and/or increased CPV) was evaluated for its ability to predict disability progression using logistic regression, receiver operating characteristic (ROC) analysis, and survival analyses.
Results: Higher CPV correlated with thinner GCIPL ($r=-0.28$, $p<0.001$) and RNFL ($r=-0.20$, $p=0.008$). The GCIPL association remained significant after adjustment for demographic factors and global brain atrophy ($p=0.035$). CPV, GCIPL, and RNFL were each associated with EDSS scores at baseline and follow-up (all $p<0.05$). The highest disability burden was observed in individuals with both elevated CPV and reduced GCIPL, indicating a convergence of compartmentalized CNS inflammation and retinal neurodegeneration.
Patients with this structural abnormality composite showed increased odds of EDSS worsening (OR=1.78, $p=0.041$). Survival analysis demonstrated faster disability accumulation in these patients (HR=1.63; 95% CI 1.05–2.53; log-rank $p=0.028$). Structural abnormalities also predicted relapse-associated worsening (OR=3.03, $p=0.002$), but not progression independent of relapse activity (OR=1.35, $p=0.331$). Patients with combined OCT and CPV abnormalities additionally exhibited higher lesion burden, lower brain volumes, and worse cognitive performance, consistent with a broader degenerative disease phenotype.
Conclusions: Our findings identify ventricular-retinal neuroimmune coupling in MS, whereby CP enlargement relates to retinal neurodegeneration and identifies patients at risk of accelerated disability accumulation. Integrating CPV with OCT measures offers a clinically applicable, multimodal biomarker approach for risk stratification in MS.

DGN-WP-93

Dermatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen bei mit Ocrelizumab behandelten MS-Patient:innen: Eine Fallserie.

Lena Höpner[1], Ella Marschall[1], Patrick Schindler[1], Vilmar Frauendorf[2], Michael Böhmig[3], Florian Rakers[4], Diana Karimi[5], Claudius Faber[5], Klemens Ruprecht[6], Carolin Otto[1]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland, [2]MEOCLINIC GmbH, Gastroenterologie, Berlin, Deutschland, [3]Praxis Dr. Spitz und Kollegen, Gastroenterologie, Berlin, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland, [5]Pathologie München Nord, Pathologie, München, Deutschland, [6]Sektion Neuroimmunologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Anti-CD20-Therapien finden breite Anwendung in der Therapie von Patient:innen mit Multipler Sklerose (PmMS). In den letzten Jahren wurden zunehmend Fallberichte über das Auftreten von dermatologischen und gastrointestinalen Komplikationen unter anti-CD20 Therapien veröffentlicht, insbesondere Fälle von Psoriasis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Das frühzeitige Erkennen dieser selteneren Nebenwirkungen ist daher für Behandelnde von entscheidender Bedeutung.

Zielsetzung: Überblicksartige Zusammenstellung über Art und Häufigkeit dermatologischer und gastrointestinaler Nebenwirkungen in einer monozentrischen Kohorte von mit Ocrelizumab behandelten PmMS.

Methoden: Eingeschlossen in diese retrospektive Analyse wurden erwachsene PmMS, die von März 2020 bis Februar 2025 mit mindestens 300mg Ocrelizumab in der Ambulanz für Multiple-Sklerose der Charité – Universitätsmedizin Berlin, behandelt wurden. Dermatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen wurden während regelmäßiger Kontrolltermine erfasst. Im Falle einer fachärztlich bestätigten dermatologischen oder gastroenterologischen Diagnose, erfolgte der Studieneinschluss.

Ergebnisse: Von 447 mit Ocrelizumab behandelten PmMS entwickelten acht (1,8 %), fünf Frauen und drei Männer, dermatologische Nebenwirkungen nach einem Median (Spannweite) von 20,5 (6–72) Monaten nach Therapiebeginn und einer kumulativen Ocrelizumab-Dosis von 2100 (600-4200) mg. Zu den dermatologischen Diagnosen zählten Lichen planus (n=2), Rosazea (n=1), Psoriasis-Arthritis (n=1), Psoriasis guttata (n=1), Psoriasis vulgaris (n=1), Nagelpsoriasis (n=1) sowie Psoriasis palmoplantaris (n=1) (Abbildung (Abb.)1).



Abbildung 1 zeigt die palmare Oberfläche einer Patientin mit Psoriasis palmoplantaris mit scharf begrenzten erythematösen und hyperkeratotischen Plaques.

Weitere fünf (1,1 %) weibliche PmMS entwickelten gastrointestinale Nebenwirkungen 24 (0,25–77) Monate nach Therapiebeginn und einer kumulativen Ocrelizumab-Dosis von 2400 (300-7200) mg. Die Diagnosen umfassten Morbus Crohn (n=1), toxische Kolitis (n=1) (Abb. 2), lymphozytäre Kolitis (n=1), perforierte Appendizitis (n=1) sowie eine akute Cholezystitis (n=1).

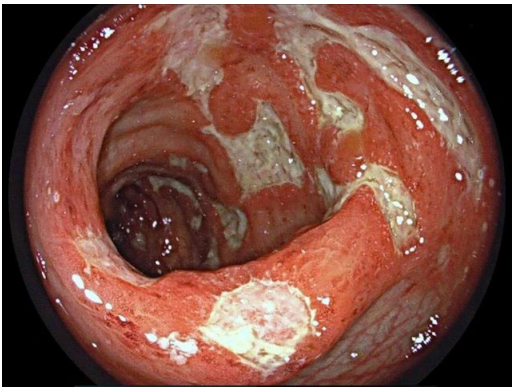


Abbildung 2 zeigt das endoskopische Bild einer toxischen Kolitis mit multiplen tiefen Ulcerationen, erythematöser Mukosa und diskontinuierlichem Befallsmuster.

Aufgrund dieser Nebenwirkungen wurde Ocrelizumab bei 7/13 Patient:innen abgesetzt. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups hatten sich die Nebenwirkungen bei 4/13 Patient:innen vollständig gebessert, bei 6/13 teilweise zurückgebildet und bestanden bei 3/13 unverändert fort.

Schlussfolgerungen: Die wichtigsten Ergebnisse unserer Studie zu dermatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen in einer großen Kohorte von mit Ocrelizumab behandelten PmMS sind:

i) Die häufigsten dermatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen stellen verschiedene Formen der Psoriasis sowie entzündliche Darmerkrankungen dar.

ii) Dermatologische und gastrointestinale Komplikationen können bis zu 6 Jahre nach Beginn der Ocrelizumab-Therapie auftreten.

iii) Das Spektrum dermatologischer Nebenwirkungen bei PmMS unter Ocrelizumab umfasst Lichen planus. Wir berichten hier über zwei der drei ersten publizierten Fälle.

iv) Darüber hinaus zeigt sich das Auftreten von Rosazea bei einem Patienten unter Ocrelizumab. Aufgrund der starken genetischen Prädisposition von Rosazea kann eine ursächliche Rolle der anti-CD20-Therapie weder bewiesen noch ausgeschlossen werden.

v) Auch akute gastrointestinale Komplikationen können unter einer anti-CD20 Therapie auftreten.

vi) Durch dermatologische und gastroenterologische Behandlungen sowie Anpassung der anti-CD20-Therapie, kam es bei etwa 75 % der Patient:innen zu einer teilweisen oder vollständigen Remission der Beschwerden, während bei 25 % bis zum letzten Follow-up keine Besserung eintrat.

Das weitere therapeutische Vorgehen in Bezug auf die MS spezifische Immuntherapie bei PmMS mit dermatologischen und gastrointestinalen Komplikationen sollte an die Schwere der dermatologischen und gastrointestinalen Beschwerden, deren Ansprechen auf eine Therapie sowie an die Krankheitsaktivität der MS angepasst sein. Sowohl ein Therapiewechsel als auch eine Verlängerung der Ocrelizumab-Therapieintervalle stellen mögliche Behandlungsoptionen dar.

DGN-WP-128

Identifikation und Evaluation der prädiktiven Aussagekraft von elektrophysiologischen Messparametern als Biomarker für die chronische Behinderungsprogression bei Multipler Sklerose

Nikolaos Dimitriou[1], Carolin Balloff[1], Katrin Wagner[2], Martina Minnerop[3], Sven G. Meuth[4], Philipp Albrecht[1]
[1]Kliniken Maria-Hilf Mönchengladbach GmbH, Klinik für Neurologie, Mönchengladbach, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [3]Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine häufige Ursache dauerhafter Behinderung bei jungen Erwachsenen. Evozierte Potenziale (EP) können subklinische Leitungsstörungen im zentralen Nervensystem abbilden.
Ziele: Ziel der vorliegenden Arbeit war die prädiktive Aussagekraft visuell (VEP), motorisch (MEP) und somatosensorisch (SSEP) evozierter Potenziale für die chronische Behinderungsprogression bei Patient:innen mit Multipler Sklerose (MS) zu evaluieren. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen MS-Krankheitsdauer und den EP-Latenzen untersucht.
Fragestellung: Unterscheiden sich die EP-Latenzen zum Ausgangszeitpunkt (VEP/MEP/SSEP) zwischen Patient:innen mit späterer EDSS-Verschlechterung und klinisch stabilen Patient:innen und stehen EP-Latenzen mit der MS-Krankheitsdauer in Zusammenhang?
Methoden: Es wurde für den Zeitraum 2006-2023 eine retrospektive, monozentrische Studie am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patient:innen mit gesicherter MS nach McDonald-Kriterien (2010) und ≥2 EP-Untersuchungen (VEP/SSEP/MEP) mit zugehörigen EDSS-Werten (v0 sowie ≥1 Follow-up v1–v3, Abstand ≥12 Monate). Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit anderen, die Behinderung erklärenden Erkrankungen. Analysiert wurden die P100-Latenz (VEP), die zentrale motorische Latenz nach MEP-Ableitung über M. interosseus dorsalis I (ZMLID1) und M. tibialis anterior (ZMLTibAnt) sowie die N20-Latenz (Medianus-SSEP) und die P40-Latenz (Tibialis-SSEP).
Die prädiktive Aussagekraft der EP-Ausgangslatenzen für eine spätere EDSS-Verschlechterung wurde mittels gemischter logistischer Regressionsmodelle geprüft. Zusammenhänge zwischen Krankheitsdauer und EP-Latenzen wurden mit linearen gemischten Modellen querschnittlich (v0) und longitudinal (über alle Visiten) untersucht. Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen in einem schubfreien Subkollektiv.
Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 120 Patient:innen (62,5 % weiblich; Medianalter zum Ausgangszeitpunkt: 43,0 Jahre [25.–75. Perzentile: 33,0–50,8]; EDSS-Median zum Ausgangszeitpunkt: 2,5 [25.–75. Perzentile: 1,6–3,5]). Für die Analyse standen je Messparameter folgende Anzahlen an Messwerten zur Verfügung (EDSS-Verschlechterung gegenüber stabilem Verlauf): P100-Latenz 92 vs. 137 (46 bzw. 70 Patient:innen); ZMLID1 58 vs. 82 (30 bzw. 41 Patient:innen); ZMLTibAnt 58 vs. 75 (30 bzw. 38 Patient:innen); P40-Latenz 44 vs. 76 (22 bzw. 40 Patient:innen) sowie N20-Latenz 51 vs. 86 (26 bzw. 44 Patient:innen). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der EP-Ausgangslatenzen zwischen Patient:innen mit stabilem und mit verschlechtertem EDSS bei der letzten Verlaufsuntersuchung, auch nach Berücksichtigung der Krankheitsdauer als potenzielle konfundierende Variable.
Im Gegensatz dazu ergaben die linearen gemischten Modelle eine statistisch signifikante Verlängerung der EP-Latenzen mit zunehmender Krankheitsdauer, sowohl im querschnittlichen als auch longitudinalen Ansatz über alle Visiten. In den Sensitivitätsanalysen ohne Schübe zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Krankheitsdauer und EP-Latenzen weiterhin für P100-Latenz, ZMLTibAnt und ZMLID1 im querschnittlichen Ansatz und für P100- und N20-Latenz im longitudinalen Ansatz.
Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass VEP-, SSEP- und MEP-Latenzen die kumulative Krankheitslast im Verlauf der MS widerspiegeln. Demgegenüber unterschieden sich die EP-Ausgangslatenzen zwischen Patient:innen, die eine spätere EDSS-Verschlechterung entwickelten, in dieser Kohorte nicht von Patient:innen, die im weiteren Verlauf klinisch stabil blieben.

Angesichts der begrenzten Fallzahl sind die Befunde mit Vorsicht zu interpretieren. Zukünftige Studien sollten EP gemeinsam mit strukturellen und serologischen Parametern in multimodalen, prospektiven und multizentrischen Ansätzen mit größeren Patientenkohorten untersuchen, um ihren Beitrag zur individualisierten Verlaufs- und Therapieprognose bei MS zu charakterisieren. Darüber hinaus sollen Sensitivitätsanalysen untersuchen, ob sich für die einzelnen Messparameter Schwellenwerte definieren lassen, die in Kaplan-Meier-Analysen zwischen Patient:innen mit und ohne EDSS-Progression unterscheiden.

DGN-WP-130

Longitudinale Analyse der Neurofilamentspiegel nach Therapieeinleitung oder Therapiewechsel bei Multipler Sklerose

Muriel Schraad[1], Maria Protopapa[1], Maya Rastan[1], Falk Steffen[1], Stefan Bittner[1]
[1]*Unimedizin Mainz, Mainz, Deutschland*

Hintergrund: Biomarker im Blut sind zu einem zentralen Bestandteil der Multiplen Sklerose Forschung geworden. Zu den am häufigsten untersuchten gehören das neuronale Zytoskelettprotein neurofilament light chain (NfL), welches im Serum messbar ist. Erhöhte Serum-NfL-Spiegel (sNfL) sind mit klinischen Schüben, höheren EDSS-Werten, einer größeren Läsionslast und einer beschleunigten Hirnatrophie assoziiert.
Da sNfL zunehmend in der klinischen Routine Anwendung findet, ergeben sich wichtige praktische Fragestellungen.
Ziele: Die Darstellung des longitudinalen Verlaufs von sNfl nach Therapiebeginn oder nach einem Therapiewechsel.
Fragestellung: Wie ist der longitudinale Verlauf von sNfl nach Therapiebeginn oder nach einem Therapiewechsel?
Methoden: In unserer prospektiven Studie untersuchen wir Menschen mit einer Multiplen Sklerose (pwMS), welche eine Umstellung oder Beginn einer immunmodulierenden Therapie erhielten.
Im Rahmen routinemäßiger Laboruntersuchungen erfolgt eine Serumentnahme vor Beginn/Therapiewechsel, sowie **3, 6, 9 und 12 Monate nach Therapiebeginn/-wechsel**. Aus den Seren messen wir Nfl mittels single molecule array (SiMoA) nach Protokoll. Klinische Daten (Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstdiagnose/Erstmanifestation, Historie der immunmodulierenden Therapien, Schubanamnese) wurden im Rahmen der regelmäßigen Besuche in unserer Ambulanz gesammelt, zum Zeitpunkt des Einschlusses der Studie erhielt jede/r pwMS eine neurologische klinische Untersuchung.
Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Kongressbeitrages sind 119 pwMS eingeschlossen, hiervon sind von 64 pwMS follow-ups nach 3 Monaten und von 52 pwMS follow-ups nach 6 Monaten vorliegend.
Zum Zeitpunkt des Einschlusses waren mehr als die Hälfte therapienaiv (53.8%). Von denen, welche bereits eine immunmodulierende Therapie erhielten, waren 25.6% mit einer Therapie mittlerer Wirkstärke (Dimethylfumarat oder), 8.5% mit einem S1P Rezeptor Modulator, 6.8% mit einer Therapie von niedriger Wirkstärkte (Interferonen oder Glatimeracetat), 4.3% mit Natalizumab, und 0.9% mit Cladribin behandelt. Der größte Teil begann oder wechselte auf eine CD20 Antikörper Therapie (70.9%). Der Hauptgrund für den Wechsel der Therapie war Krankheitsaktivität in 54.7%, gefolgt von Therapiebeginn nach Erstdiagnose in 21.4%.
Die Serum-NfL-Spiegel fielen durch Therapiebeginn/-wechsel im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab (3M −3.81, p=0.024; 6M −4.15, p=0.020; time p=0.028). Dieser Abfall war unabhängig vom Grund des Therapiewechsels oder der Art der Therapie. Ein stärkerer sNfl-Abfall durch Therapiewechsel/-beginn war bei pwMS mit hohen baseline sNfl (z>1.5) festzustellen (p=0.007; 3M −8.20, p=0.015; 6M −9.64, p=0.0066).
Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse unserer laufenden Studie zeigen, dass die Serum-NfL-Spiegel innerhalb der ersten sechs Monate nach Beginn oder Wechsel einer immunmodulierenden Therapie abfallen, unabhängig von der Behandlungskategorie oder der klinischen Indikation für den Therapiewechsel. Diese Befunde unterstreichen sNfL als sensiblen Biomarker zur Überwachung des Therapieansprechens in MS-Kohorten. Zukünftige Analysen werden die Patientenzahl über alle Zeitpunkte hinweg erweitern. Dies planen wir im Rahmen der DGN vorstellen zu können.

DGN-WP-140

Shift in patient populations in university based and practice based multiple sclerosis centers during the last 20 years

Katharina Scholz[1], David Ellenberger[2], Alexander Stahmann[2], Christoph Heesen[1], Vivien Häußler[1]
[1]Department of Neurology and Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [2]German MS register, MS Forschungs- und Projektentwicklungs- gGmbH, Hannover, Germany

Background: The evolution of MS diagnostic criteria and advances in disease-modifying therapies in Multiple Sclerosis (MS) have led to changes in healthcare delivery. The concept of "hitting hard and early", may have increased second opinion seeking among newly diagnosed patients in specialized MS centers. Analyzing changes in patient populations is essential for interpreting disease evolution and evaluating treatment effects in real-world cohorts.
Objectives: To characterize changes in the MS outpatient clinic cohort at the university hospital Hamburg (UKE) in comparison with data from other specialized centers in the German MS registry (GMSR).
Question: We hypothesize that patient populations at specialized MS centers have shifted toward a higher proportion of newly diagnosed patients.

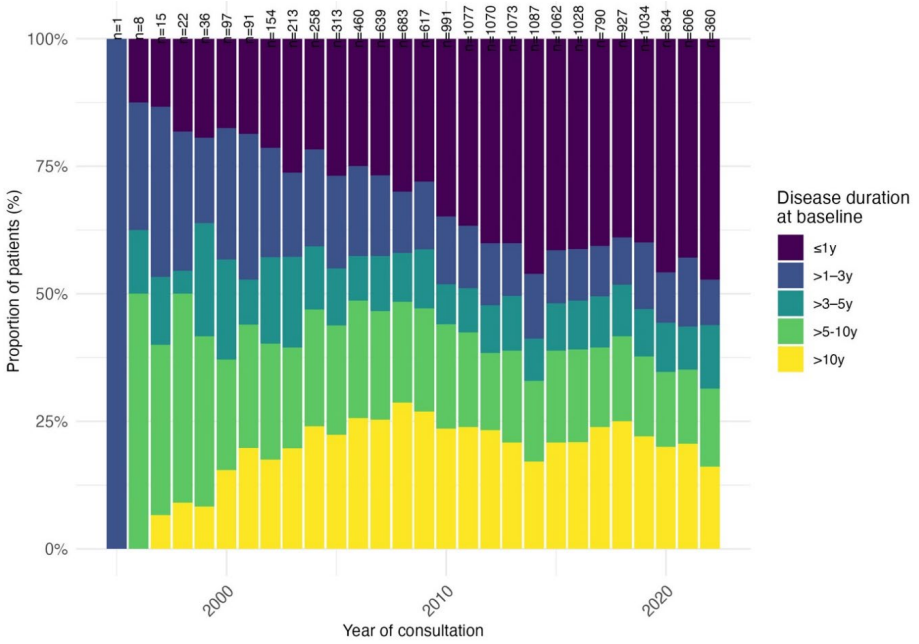


Figure. Disease duration at baseline across all consultations by year at the UKE.

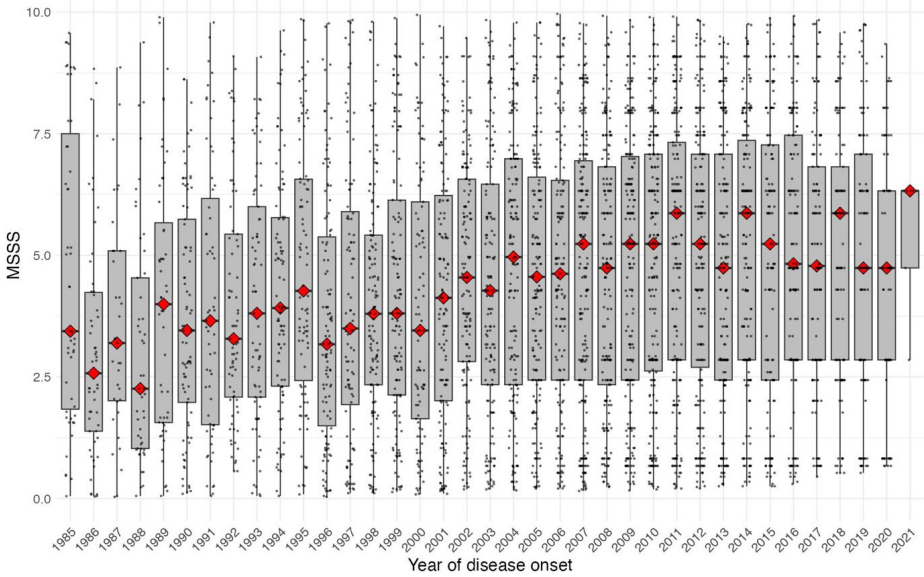


Figure. Distribution of first MSSS by year of disease onset at the UKE.

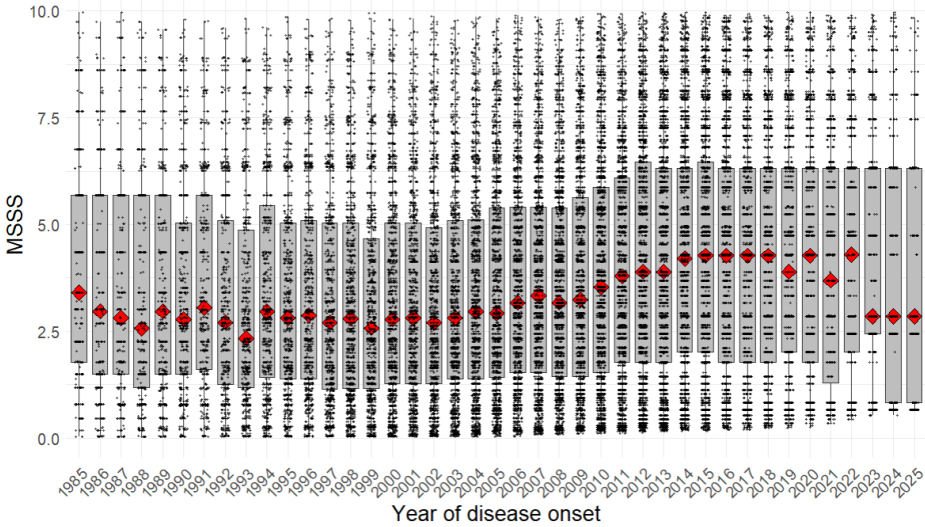


Figure. Distribution of first MSSS by year of disease onset in the MS register.

Methods: Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (PwRRMS) consulting the UKE between 1995 - 2022 and specialized university hospitals as well as MS practices included in GMSR between 2014-2026 were included. Descriptive statistics were used to analyze demographic characteristics stratified by year of disease onset (<2006 and ≥2006), including age at disease onset & diagnosis, sex, Expanded Disability Status Scale (EDSS) & disease duration at baseline. Annual proportions of consulting patients were analyzed by disease duration, and the mean of the first recorded Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) was evaluated by year of disease onset. Treatment frequency of disease-modifying therapies was assessed by (I) treated vs. untreated patients (II) treatment categories (1-3), and (III) first-line therapies across 2-year observational periods from 1995 to 2021.
Results: We included 3,818 PwRRMS (48.5 % with disease onset < 2006) from Hamburg and 38,988 PwRRMS (37.1% onset < 2006) from GMSR. The UKE cohort shifted toward more newly diagnosed patients (< 1 year: 45% in 2020 vs. 17% in 2000) with fewer intermediate disease durations (3-10 years: 41% in 2000 vs. 24% in 2020).
In GMSR we observed an incline of patients with long disease-duration (>10y at baseline; 28.2% in 2005 vs. 43.6% in 2020) while the proportion of newly diagnosed patients remained relatively stable.
In the UKE cohort, the mean of the first available MSSS, stratified by year of disease onset, increased over time, while baseline EDSS tended to decrease (mean EDSS 3.3 for onset < 2006 vs. 1.9 for onset ≥ 2006). A similar increase in MSSS was observed in the GMSR cohort until 2013 with a decline afterwards.
Treatment rates in the Hamburg cohort increased to 48.3% in 2021 (vs. 28.9% in 2001-2002), with category 3 therapies comprising 37.8% of all treatments in 2021. In the GMSR rates increased to 72.2% in 2021 (vs. 47.8% in 2011), with category 3 medications accounting for 31.6% within the treated patients (15.1% in 2011).
Conclusions: At the UKE outpatient clinic, the proportion of newly diagnosed patients as well as the rate of patients receiving DMTs increased, potentially reflecting a trend toward earlier second opinion seeking in specialized centers. This pattern was not evident in total population in the GMSR.

DGN-WP-154

Ist MOGAD PIRA-frei? Umfassende longitudinale Analyse kognitiver Defizite, MR-volumetrischer Parameter und Biomarker im schubfreien Intervall

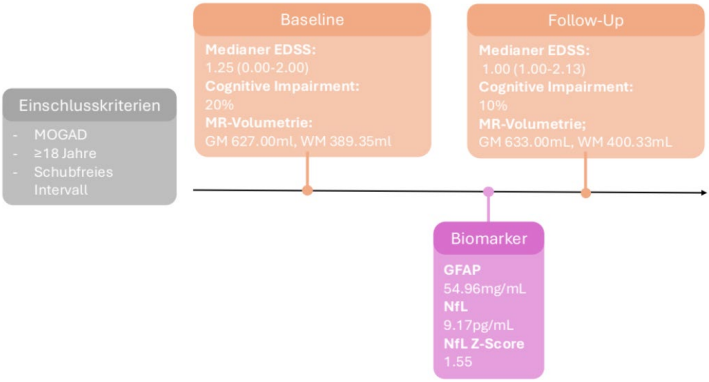
Ann-Kathrin Kogel[1], Nadine Siems[1], David Bratek[1,2], Theodoros Ladopoulos[1,2], Carolin Schwake[1], Fenja Langer[1], Christian Prehn[1], Adriana Rehm[1], Jeremias Motte[1], Carsten Lukas[2], Ralf Gold[1], Ruth Schneider[1,2], Ilya Ayzenberg[1]
[1]St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Institut für Neuroradiologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Eine schleichende schubunabhängige Krankheitsprogression (PIRA) kann sich neben einer Zunahme der klinischen Behinderung zunächst subtil durch erhöhte Biomarker der Neurodegeneration oder eine progrediente Hirnatrophie zeigen. Kognitive Defizite stellen eine weitere häufige und klinisch relevante Manifestation dar und gelten bei der Multiplen Sklerose als sensitiver Marker der schubunabhängigen Krankheitsprogression. Daten zu PIRA und insbesondere zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierten Erkrankung (MOGAD) sind bislang limitiert, und nur wenige Studien haben kognitive Veränderungen im longitudinalen Verlauf untersucht.
Ziele: Ziel dieser prospektiven monozentrischen Observationsstudie war die umfassende longitudinale Untersuchung kognitiver Beeinträchtigungen, klinischer Defizite, Magnetresonanz (MR-) volumetrischer Parameter und Biomarker bei Patient/innen mit MOGAD im schubfreien Intervall.
Fragestellung: Gibt es Hinweise auf eine schubunabhängige Progression bei Patient/innen mit MOGAD?
Methoden: In dieser prospektiven Studie wurden Patient/innen mit MOGAD (nach Banwell-Kriterien) zu Baseline und nach einem ≥12-monatigen schubfreien Intervall standardisiert neuropsychologisch, klinisch und mittels zerebraler

3-Tesla-MR-Tomographie (3T-MRT) untersucht. Neurofilament-Leichtketten (NfL) und gliales fibrilläres saures Protein (GFAP) wurden einmalig mittels Single Molecule Array im Serum bestimmt. Die neuropsychologische Testung umfasste Teilbereiche der Aufmerksamkeit, mentale Flexibilität, visuelles und verbales Gedächtnis. Ergänzend wurden Screeningfragebögen für depressive Symptome (Beck-Depression-Inventory-II, BDI-II) und Fatigue-Symptomatik (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, FSMC) eingesetzt. Als kognitive Beeinträchtigung wurden Testergebnisse ≤5. Perzentil in ≥2 kognitiven Domänen definiert. T1-gewichtete 3T-MRT-Aufnahmen wurden mittels FreeSurfer zur Quantifizierung der Volumina der grauen und weißen Substanz analysiert. Daten sind als Mittelwert±Standardabweichung oder Median (Interquartilsabstand) dargestellt. Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest analysiert.

Ergebnisse: Es wurden 20 Patient/innen mit MOGAD (28.50 (20.75–36.25) Jahre alt, 65% weiblich) mit einer medianen Krankheitsdauer von 96.50 (43.50–114.50) Monaten eingeschlossen. Das mittlere Beobachtungsintervall betrug 38.00±20.89 Monate. Der mediane EDSS lag zu Baseline bei 1.25 (0.00–2.00) und im Follow-up bei 1.00 (1.00–2.13). Eine intraindividuelle Behinderungsprogression (in Anlehnung an die Definition von Kappos et al., 2020) zeigte sich nicht. 80% der Patient/innen erhielten eine Immuntherapie, am häufigsten Azathioprin oder Rituximab, ohne Therapieumstellungen im Beobachtungsintervall. Zu Baseline zeigten 50% reduzierte Testergebnisse in mindestens einer kognitiven Domäne, am häufigsten im verbalen Kurzzeitgedächtnis (22%), der mentalen Flexibilität als Exekutivfunktion (17–22%) sowie im verbalen Arbeitsgedächtnis (11%). 20% erfüllten die Kriterien einer kognitiven Beeinträchtigung, im Follow-up reduzierte sich dieser Anteil auf 10%. Depressionssymptome (BDI-II≥14) und Fatigue (FSMC-total≥43) traten im Follow-Up ebenfalls seltener auf (50% vs. 29% bzw. 80% vs. 41%). Zwischen Baseline und Follow-up zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Volumina der zerebralen grauen Substanz (627.00mL vs. 633.36mL, p=0.42), einschließlich des Cortex (499.17mL vs. 498.95mL, p=0.42) und der tiefen grauen Substanz (54.43mL vs. 54.02mL, p=0.55), sowie der weißen Substanz (389.35mL vs. 400.33mL, p=0.86). Die medianen Serumkonzentrationen im schubfreien Intervall betrugen für GFAP 54.96pg/mL (39.19–80.02) und für NfL 9.17pg/mL (6.15–16.78), entsprechend einem alters- und BMI-korrigierten Z-Score von 1.55 (Abb. 1).

Schlussfolgerungen: Über ein mittleres Beobachtungsintervall von mehr als drei Jahren ergaben sich keine Hinweise auf eine schubunabhängige Progression kognitiver Funktionen, depressiver Symptome, Fatigue-Symptomatik, sowie klinischer und MR-volumetrischer Parameter, was die Abwesenheit einer PIRA bei Patient/innen mit MOGAD unterstützt.



Abkürzungen: MOGAD Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierten Erkrankung, EDSS Expanded Disability Status Scale, MR Magnetresonanz, GFAP Gliales Fibrilläres Saures Protein, NfL Neurofilament-Leichtketten

Abb. 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns sowie zentraler Ergebnisse.

DGN-WP-182

Immune Response to Bordetella pertussis Vaccination during Pregnancy in Multiple Sclerosis Patients

Nadine Bast[1], Annika Mattukat[1], Simon Faissner[1], Leonie Muhr[1], Sabrina Haben[1], Karen Dost-Kovalsky[1], Ralf Gold[1], Sandra Thiel[1], Kerstin Hellwig[1]

[1]St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Ruhr-University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Germany

Background: Currently, it is unknown if different disease modifying therapies (DMTs) used in the treatment of multiple sclerosis (MS) have an impact on the vaccination success during pregnancy and if there is sufficient protection given to the offspring. Although some data are available regarding DMTs and vaccination, in the context of pregnancy data are still lacking.

Objectives: The aim of this project is to determine whether and to which extent DMTs have an influence on the vaccination success of MS patients during pregnancy.

Question: Do DMTs reduce the immune response after a Bordetella-pertussis vaccination during pregnancy?

Methods: We analyzed maternal (6 weeks post vaccination or at birth)- and cord-blood-samples in women participating in the German MS and pregnancy registry (DMSKW), stratified into different DMT groups (unexposed, interferon-b/glatiramer acetate, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, cladribine). Blood samples were tested via ELISA for bordetella-pertussis-toxin antibodies (anti-PT IgG). According to previous examinations, we used 20 IU/ml as the cut-off to categorize women's and children's (cord blood) immune response.

Results: In 42 women, around half (22/42: 52.4%) had anti-PT IgG levels above 20 IU/mL 6 weeks post vaccination or during birth, with differences after DMT stratification: unexposed 66.7% (6/9); interferon-b/glatiramer acetate 80.0% (4/5); natalizumab 62.5% (5/8); ocrelizumab 11.1% (1/9); ofatumumab 80.0% (4/5) and cladribine 33.3% (2/6). The number of women with immune response was significantly lower in women who received ocrelizumab prior to pregnancy compared to women who were unexposed during vaccination (p-value: 0.05).

In cord blood, the amount of samples with anti-PT IgG levels above 20 IU/mL was higher in general (28/42: 66.7%) and after stratification: unexposed 88.9% (8/9); interferon-b/glatiramer acetate 80.0% (4/5); natalizumab 87.5% (7/8); ocrelizumab 22.2% (2/9); ofatumumab 80.0% (4/5) and cladribine 50.0% (3/6). The number of cord blood samples with anti-PT IgG levels above 20 IU/mL was significantly lower in pregnancies exposed to ocrelizumab compared to unexposed pregnancies (p-value: 0.02).

Conclusions: The cohort showed anti-PT IgG levels above 20IU/mL in over half of the participating patients and in two third of all cord blood samples. Although some DMTs may modulate immune responses, they generally do not completely suppress immune responses during pregnancy. Only women exposed to ocrelizumab showed significantly lower response rates compared to unexposed women in mother's blood and cord blood.

Ofatumumab, another anti-CD20 antibody with a different dosing regime showed higher rates of immune responses (80%) in both samples. Further research is required to understand the immune response to pregnancy vaccinations, such as those for influenza or SARS-CoV-2, and the levels of corresponding antibodies in breast milk.

DGN-WP-189

Fatigue-Verläufe über zehn Jahre nach Erstmanifestation der MS: Ergebnisse der multizentrischen NationMS-Kohorte therapienaiver Patientinnen und Patienten

Tobias Brummer[1], Stefan Bittner[2], Felix Lüssi[2], Luisa Beyreuther[2], Anke Salmen[3], Christoph Heesen[4], Florian Then Bergh[5], Antonios Bayas[6], Brigitte-Theresia Wildemann[7], Tania Kümpfel[8], Sandra Nischwitz[9], Heinz Wiendl[10], Luisa Klotz[11], Sven G. Meuth[11], Ralf Gold[12], Frauke Zipp[1], Vinzenz Fleischer[2]

[1]Department of Neurology, Research Center for Immunotherapy (FZI) and Focus Program Translational Neuroscience (FTN), Rhine Main Neuroscience Network (rmn2), University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany, [2]Johannes Gutenberg-University Mainz, Department of Neurology and Neuroimaging Center (NIC) of the Focus Program Translational Neuroscience (FTN), Mainz, Germany, [3]St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [4]Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; Department of Neurology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [5]Department of Neurology, University of Leipzig, Leipzig, Germany, [6]Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Medical Faculty, University of Augsburg, Augsburg, Germany, [7]Department of Neurology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, [8]Institute of Clinical Neuroimmunology, LMU Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany, [9]Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany, [10]Department of Neurology and Neurophysiology, University Medical Center, Freiburg, Germany, [11]Department of Neurology, University of Muenster, Muenster, Germany, [12]Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

Hintergrund: Fatigue gehört zu den häufigsten und klinisch bedeutsamsten Symptomen der Multiplen Sklerose (MS). Ihr Langzeitverlauf sowie frühe Prädiktoren sind jedoch bislang nur unzureichend verstanden.

Ziele: Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung zehnjähriger Fatigue-Verläufe sowie die Identifikation von Prädiktoren für Entstehung, Persistenz und langfristige Krankheitslast der Fatigue in einer großen, multizentrischen, therapienaiven MS-Kohorte.

Methoden: Analysiert wurden 5.497 standardisierte Studienvisiten von 1.178 therapienaiven Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter schubförmig remittierender MS (RRMS) oder klinisch isoliertem Syndrom (KIS) aus der deutschen NationMS-Kohorte. Klinische Erhebungen erfolgten zu Krankheitsbeginn sowie nach 1, 2, 4, 6, 8 und 10 Jahren. Die Fatigue-Erfassung erfolgte mittels der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC). Persistierende Fatigue wurde als Fatigue an ≥2 aufeinanderfolgenden Visiten definiert, Langzeit-Fatigue als Fatigue über einen Zeitraum von ≥6 Jahren. Zur Identifikation von Prädiktoren für Fatigue-Erstmanifestation, Persistenz und fatigue-freies Überleben kamen multivariable logistische Regressionsmodelle sowie Cox-Regressionsmodelle zum Einsatz. Berücksichtigt wurden demographische, psychosoziale, klinische, therapie- und komedikations-bezogene Faktoren.

Ergebnisse: Im Verlauf von zehn Jahren entwickelten 733 Personen (62,2 %) eine klinisch relevante Fatigue (FSMC≥43), bei 422 (35,8 %) zeigte sie einen persistierenden Charakter (≥2 aufeinanderfolgende Visiten), und 149 (12,6 %) erfüllten die Kriterien einer Langzeit-Fatigue (≥6 Jahre).

Fatigue trat häufiger bei älteren Personen (35,4±10,3 vs. 31,4±8,4 Jahre, p<0,001), bei Frauen (75,2 % vs. 61,3 %, p<0,001) sowie bei Personen mit Depression zu Studienbeginn auf (25,4 % vs. 5,8 %, p<0,001). Den stärksten Prädiktor für das Auftreten von Fatigue stellte die Depression zu Baseline dar (OR=10,5, p<0,001).

Prädiktoren persistierender Fatigue waren Fatigue zu Baseline (OR=2,87, p<0,001), eine Schub-assoziierte Progression innerhalb der ersten zwei Jahre (OR=1,88, p=0,014) sowie eine zentral-dämpfende Medikation (OR=1,85, p<0,001). Für die Entwicklung einer Langzeit-Fatigue erwiesen sich Fatigue zu Baseline (OR=10,1, p<0,001), Schub-assoziierte Progression (OR=2,29, p=0,038) und ein höherer EDSS-Ausgangswert (OR=1,31, p=0,041) als maßgebliche Prädiktoren; Erwerbstätigkeit wirkte hingegen protektiv (OR=0,60, p=0,009).

In der Cox-Regressionsanalyse war Fatigue zu Baseline mit einem mehr als vierfach erhöhten Risiko für die Entwicklung persistierender Fatigue assoziiert (HR=4,36, p<0,001); als weitere unabhängige Prädiktoren bestätigten sich Schub-assoziierte Progression (HR=1,47, p=0,009) sowie zentral-dämpfende Medikamente (HR=1,63, p<0,001).

Schlussfolgerungen: In dieser multizentrischen Studie erwies sich Fatigue bei MS als häufig, persistierend und bereits zum Diagnosezeitpunkt weitgehend prädizierbar. Fatigue zu Baseline, Schub-assoziierte Progression, zentral-dämpfende Medikation und höheres Alter waren die stärksten Prädiktoren für einen ungünstigen Langzeitverlauf, während Erwerbstätigkeit einen protektiven Faktor darstellte. Die Befunde unterstreichen die Notwendigkeit eines systematischen Fatigue-Screenings ab Diagnosestellung und benennen konkrete, potenziell modifizierbare Ansatzpunkte — darunter die konsequente Behandlung komorbider Depression, eine kritische Überprüfung zentral-dämpfender Medikation sowie eine frühzeitige Kontrolle der entzündlichen Krankheitsaktivität — zur Reduktion der langfristigen Fatigue-Last bei MS.

DGN-WP-250

Lack-of-Stability bei Patienten mit früher schubförmiger Multipler Sklerose - Ergebnisse einer longitudinalen Real-Life-Kohorte

Catharina Korsukewitz[1], Orhan Aktas[2], Antonios Bayas[3], Stefan Bittner[4], Vinzenz Fleischer[4], Antje Giede-Jeppe[5], Ralf Gold[6], Joachim Havla[7], Christoph Heesen[8], Bernhard Hemmer[9], Matthias Knop[10], Markus Kowarik[5], Tania Kümpfel[7], Volker Limmroth[11], Sandra Nischwitz[10], Friedemann Paul[12], Susanne Rothacher[3], Veit Rothhammer[13], Anke Salmen[6], Ruth Schneider[6], Makbule Senel[14], Florian Then Bergh[15], Corinna Trebst[16], Hayrettin Tumani[14], Clemens Warnke[17], Brigitte-Theresia Wildemann[18], Uwe K. Zettl[19], Frauke Zipp[4], Sven G. Meuth[1], Heinz Wiendl[20], Luisa Klotz[1]
[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie des Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland, [4]Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland, [5]Eberhard Karls Universität Tübingen, Department of Neurology & Stroke and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Deutschland, [6]St. Josef-Hospital Universitätsklinikum der Ruhr-Universität, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [7]Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [9]Technische Universität, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland, [10]Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Deutschland, [11]Klinik für Neurologie, Köln-Merheim, Deutschland, [12]Charité, Universitätsmedizin, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland, [13]Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland, [14]Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums, Ulm, Deutschland, [15]Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Leipzig, Leipzig, Deutschland, [16]Klinik für Neurologie mit klinischer Neurophysiologie der Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland, [17]Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland, [18]Abteilung Neurologie und Poliklinik der Uniklinik, Heidelberg, Deutschland, [19]Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland, [20]Klinik für Neurologie und Neurophysiologie der Uniklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Inzwischen wurde eine Vielzahl an Medikamenten zugelassen, die über eine unterschiedliche Wirksamkeit in Hinblick auf Unterdrückung entzündlicher Aktivität und langfristiger Behinderung verfügen. Es gibt Hinweise, dass ein früher Beginn einer effektiven Immuntherapie für das langfristige Outcome nicht nur in Bezug auf die Schubratenreduktion, sondern auch auf die Behinderungsprogression entscheidend ist.
Ziele: Ziel der Untersuchung war es daher in dieser prospektiven Real-Life Kohorte bei Patienten mit einer frühen schubförmigen MS, das Risiko eines Lack-of-Stability zu erfassen und mögliche therapieassoziierte Unterschiede von Plattformtherapien (Glatirameracetat, Interferonbeta-1a/1b, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat) vs. (hoch)effektive Therapien (Alemtuzumab, Natalizumab, Cladribin, Ofatumumab, Ocrelizumab, Fingolimod, Ponesimod, Ozanimod, Daclizumab) zu detektieren.
Fragestellung: Ist ein Unterschied des Lack-of-Stability Risikos in Abhängigkeit der Medikation nachweisbar?

Methoden: Die NATIONMS Kohorte stellt eine multizentrische, nicht-interventionelle prospektive Kohorte dar, in die Patienten mit einer frühen schubförmigen MS (bis 2 Jahre nach Erstdiagnose) nach den McDonald Kriterien 2010 (Polman et al. 2011) oder einem klinisch isolierten Syndrom (Diagnose bis 6 Monate vor dem Einschluss) (von Bismarck et al. 2018) eingeschlossen wurden. Es erfolgten geplante Visiten zu den Zeitpunkten Baseline, Jahr 1 und Jahr 2, danach alle 2 Jahre. Zu den Visitenzeitpunkten erfolgten eine klinische Untersuchung einschließlich EDSS, neuropsychologische Tests, ein standardisiertes MRT sowie eine Erfassung von Schüben, sowie von Medikationswechseln.
Als Lack-of-stability wurden definiert: Schübe und/oder bestätigte EDSS-Verschlechterung und/oder MRT-Aktivität (neue und/oder kontrastmittelaufnehmende Läsionen). Als EDSS-Verschlechterung wurde eine Zunahme des EDSS um 1 Punkt (EDSS-Bereich 0-5), bzw. 0,5 Punkte (ab EDSS 5,5) gewertet, dabei wurde nach schubunabhängiger Progression (PIRA) und schubunabhängiger Progression (RAW) unterschieden.
Ausgewertet wurde die Wahrscheinlichkeit von Lack-of-Stability in Abhängigkeit der Effektivität der Immuntherapie, zudem wurde eine lineare Regressionsanalyse mit den Faktoren Länge des Follow-ups, Alter bei Baseline sowie Gabe einer (hoch)effektiven bzw. Plattformtherapie durchgeführt.
Ergebnisse: Insgesamt wurden Daten von 1044 Patienten analysiert, dieses entspricht mehr als 6500 Patientenjahren, davon 1433 Jahre ohne Therapie, 3868 Jahre unter einer Plattformtherapie, 1227 Jahre unter einer (hoch)effektiven Therapie.
Das Risiko von Lack-of-Stability reduzierte sich sowohl unter Plattformtherapie (- 47%) als auch unter (hoch)effektiver Therapie (-68%). In der Gruppe der Patienten mit sowohl einer Plattformtherapie als auch einer (hoch)effektiven Therapie war das Risiko für PIRA nur unter (hoch)effektiven Therapien reduziert (-62% im Vergleich zur Plattformtherapie).
In der linearen Regressionsanalyse waren die Länge des Follow-ups ($\beta = 0.1838$, $t = 17.77$, $p = 0.0000$), das Alter bei Baseline ($\beta = -0.0124$, $t = -4.51$, $p = 0.0000$), sowie eine Plattform-Therapie ($\beta = -0.1811$, $t = -2.76$, $p = 0.0059$) und noch deutlicher eine (hoch)effektiven Therapie ($\beta = -0.5701$, $t = -6.42$, $p = 0.0000$) signifikante Einflussfaktoren auf die Variabilität des Lack-of-Stability**.**
Schlussfolgerungen: Auch in Real-Life Untersuchungen zeigt sich ein Unterschied der Wirksamkeit von Plattform- und (hoch)effektiven Therapien auf verschiedene Parameter der Krankheitsaktivität. Insgesamt bestand in dieser Kohorte nur eine geringe Behinderungszunahme des mittleren EDSS von 1,4 auf 1,9 nach 10 Jahren und das Risiko von PIRA war gering. Limitierend waren die Abstände zwischen den Visiten und die zu den Visitenzeitpunkten retrospektive Erfassung von Schüben und Medikationswechsel.

DGN-WP-280

Stabilität der vaginalen Mikroökologie unter hochdosierter Methylprednisolontherapie bei Frauen mit Multipler Sklerose

Beke Hagelberg[1,2], Janine Zöllkau[3], Jürgen Rödel[4], David Weise[5], Ekkehard Schleußner[3], Florian Rakers[1], Matthias Schwab[1], Michelle Dreiling[1]

[1]Universitätsklinikum Jena, Neurologie, Jena, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Jena, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Jena, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtshilfe, Jena, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena, Deutschland, [5]Fachklinikum Stadtroda, Neurologie, Stadtroda, Deutschland

Hintergrund: Die vaginale Mikroökologie spielt eine zentrale Rolle für die Gesundheit von Frauen insbesondere im gebärfähigen Alter mit dem Fokus auf Reproduktion. Psychosozialer Stress wurde mit dem Auftreten einer bakteriellen Vaginose in Verbindung gebracht, was möglicherweise durch Glukokortikoid-abhängige Mechanismen vermittelt wird. Multiple Sklerose (MS) ist eine häufige Erkrankung bei jungen Frauen mit Auftreten von Schüben, welche durch das Glukokortikoid Methylprednisolon (MP) behandelt werden. Der Einfluss einer solchen MP-Therapie auf die vaginale Mikroökologie ist bislang unzureichend untersucht.

Ziele: Ziel der vorliegenden Studie war es, kurz- und mittelfristige Effekte einer hochdosierten MP-Therapie auf die vaginale Mikroökologie bei Frauen mit MS zu untersuchen.

Fragestellung: Führt eine systemische hochdosierte MP-Therapie zu einer mittelfristigen Veränderung der vaginalen Mikroökologie, gemessen anhand des Nugent-Scores sowie weiteren mikrobiologischen Parametern, bei Frauen im reproduktiven Alter mit MS?

Methoden: In dieser prospektiven longitudinalen Studie wurden 25 Frauen im gebärfähigen Alter eingeschlossen, die eine intravenöse MP-Therapie (500 bis 1000 mg täglich über drei bis fünf aufeinanderfolgende Tage) erhielten. Vaginale Abstriche wurden zu drei Zeitpunkten entnommen: vor Beginn der MP-Therapie (V1), unmittelbar nach Therapieende an Tag 3 bzw. 5 (V2) sowie nach einem Menstruationszyklus (V3). Die mikrobiologische Diagnostik umfasste den Nugent-Score, die Hay-Ison-Klassifikation, eine Multiplex-PCR, kulturbasierte Analysen, die Messung des vaginalen pH-Werts sowie die mikroskopische Untersuchung von Nativpräparaten.

Ergebnisse: Hinsichtlich des primären Endpunkts, des Nugent-Scores, zeigten sich über die drei Untersuchungszeitpunkte keine signifikanten Unterschiede, insbesondere keine Verschiebung in den Kategorien (Friedman-Test, $p>0,05$). Auch sekundäre mikrobiologische sowie klinisch erhobene Parameter blieben im Verlauf stabil, ohne Hinweise auf eine Zunahme vaginaler Dysbiosen oder wesentlichen Veränderung der Komposition der vaginalen Mikroökologie. Während der Nachbeobachtungszeit wurden keine neu aufgetretenen klinisch relevanten Symptome berichtet.

Schlussfolgerungen: Die vaginale Mikroökologie blieb nach kurzzeitiger hochdosierter MP-Therapie in verschiedenen komplementären mikrobiologischen Untersuchungen stabil. Diese Befunde sprechen dafür, dass eine vorübergehende systemische Glukokortikoidexposition die vaginale mikrobielle Homöostase nicht wesentlich beeinträchtigt.

DGN-WP-302

Serum-Neurofilament-Leichtketten in der klinischen Routineversorgung bei Multipler Sklerose: Real-World-Daten aus einem tertiären MS-Zentrum

Ioannis Vardakas[1], Tanja Fangerau[1], Stefanie Jung[1], Daniela Taranu[1], Deborah Katharina Erhart[1], Önder Soylu[1], Franziska Bachhuber[1], Makbule Senel[1], Hayrettin Tumani[1]
[1]*Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland*

Hintergrund: Die Neurofilament-Leichtketten (NfL) sind ein Biomarker neuroaxonaler Schädigung und spiegeln entzündliche Krankheitsaktivität bei Multipler Sklerose (MS) wider. Es ist zu erwarten, dass die breitere Bestimmung der NfL im Serum (sNfL) zu einer verbesserten Charakterisierung des Krankheitsverlaufs bei MS und zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung beitragen wird.
Ziele: Ziel der Studie war die Analyse von sNfL-Konzentrationen und berechneten Z-Scores sowie die Bewertung des Einflusses demografischer, laborchemischer und klinischer Faktoren (Geschlecht, Alter, klinischer Phänotyp, Immuntherapie, Laborparameter, Komorbiditäten).
Fragestellung: Untersucht wird, inwieweit sNfL im klinischen Alltag entzündliche Krankheitsaktivität widerspiegeln, welche Einflussgrößen bei der Interpretation zu berücksichtigen sind und ob erhöhte sNfL-Werte eine prädiktive Relevanz für therapeutische Entscheidungen besitzen.
Methoden: Die sNfL-Messung erfolgte mittels Ella-Assay (Bio-Techne, MN, USA). Retrospektiv wurden Daten zu Eigenanamnese, klinischen Parametern (Erstmanifestation, MS-Phänotyp, Schubereignisse, MRT-Befunde, klinische Skalen) sowie zu laborchemischen Parametern erhoben.
Ergebnisse: Die vorläufige Analyse der im Jahr 2024 erhobenen Daten umfasste 1026 Proben von 638 MS-Patient:innen [bis zu 9 Proben pro Patient:in; Median 1 (IQR 1–2); 65 % weiblich; Alter 44 (IQR 33–55) Jahre; Krankheitsdauer 8 (IQR 3–17) Jahre]. Die mediane sNfL-Konzentration betrug 13 (IQR 8–20) pg/ml, der alters- und gewichtsadaptierte z-Score 0,92 (IQR −0,05 bis 1,68). Erhöhte sNfL-z-Scores zeigten sich konsistent bei aktiver gegenüber nicht aktiver Erkrankung (RRMS p<0,001; SPMS p=0,03; PPMS p=0,02) sowie bei klinischem Schub und entzündlicher MRT-Aktivität (jeweils p<0,001).
Multivariat waren z-Scores >1,5 assoziiert mit höherem EDSS (OR 1,22; 95%-KI 1,07–1,38; p=0,002), klinischem Schub (OR 5,57; 95%-KI 3,15–9,85; p<0,001), MRT-Aktivität (OR 1,89; 95%-KI 1,15–3,11; p=0,01), erhöhten Kreatininwerten (OR 1,02; 95%-KI 1,00–1,04; p=0,02), längerer Krankheitsdauer (OR 0,97; 95%-KI 0,95–1,00; p=0,03) sowie männlichem Geschlecht (Frauen vs. Männer: OR 0,628; 95%-KI 0,407–0,970; p=0,036).
Eine Validierung durch Erweiterung der Analyse um Daten aus den Jahren 2023 und 2025 ist geplant.
Schlussfolgerungen: sNfL sind ein praxistauglicher Biomarker akuter entzündlicher Krankheitsaktivität bei MS und können Therapieentscheidungen im klinischen Alltag unterstützen. Ihre Interpretation bleibt jedoch kontextabhängig und erfordert die Berücksichtigung klinischer und laborchemischer Einflussgrößen. Die geplante Erweiterung der Kohorte um zusätzliche Proben aus 2023 (ca. 125) und 2025 (ca. 2000) soll die Aussagekraft und Generalisierbarkeit der Ergebnisse weiter stärken.

DGN-WP-312

From periphery to CNS: investigating NK cell involvement in progression independent of relapse activity in multiple sclerosis

Lisa Revie[1], Sahmorie Cameron[1], Annika Jürjens[1], Andreas Schulte-Mecklenbeck[1], Timo Wirth[1], Niklas Meyer[1], Olga Steinberg[1], Andrea Landwehr[1], Susan Trümpelmann[1], Valerie E. Teschner[1], Heinz Wiendl[2], Maria Eveslage[3], Catharina Groß[1], Sven G. Meuth[1], Luisa Klotz[1]

[1]University Hospital Muenster, Department of Neurology, Muenster, Germany, [2]University Hospital Freiburg, Department of Neurology and Neurophysiology, Freiburg, Germany, [3]University of Muenster, Institute of Biostatistics and Clinical Research, Muenster, Germany

Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease characterized by two mechanisms of disability accumulation: relapse-associated worsening (RAW) and progression independent of relapse activity (PIRA). PIRA predominates even in early relapsing MS (RMS), yet its immunological mechanisms remain elusive. In preliminary work, we identified peripheral NK cell signatures as potential immune correlates of PIRA via multiparameter flow cytometry. We now extend this work to the transcriptomic and tissue level to explore potential CNS involvement of NK cells in progression.

Objectives: This study aims to:

1. Identify peripheral immune cell parameters associated with PIRA through high-dimensional flow cytometry,
2. Characterize NK cell transcriptomic signatures associated with PIRA,
3. Dissect NK cell subpopulation heterogeneity in the cerebrospinal fluid (CSF) of progressive versus stable MS patients, and;
4. Investigate NK cell presence in MS brain lesions.

Methods: Four complementary approaches are employed. First, PBMCs from RMS patients treated with alemtuzumab (n=43), natalizumab (n=61), or ocrelizumab (n=41) were profiled by multiparameter flow cytometry (148 markers, 238 populations via unbiased clustering). Patients were classified as STABLE (n=63), PIRA (n=52), or RAW (n=30). Confirmed disability accumulation was defined as EDSS worsening ≥0.5 sustained for ≥6 months. Analyses included Median Regression adjusted for treatment, Mann-Whitney U tests, and STABL-based feature selection with ROC AUC validation. In-depth flow-cytometry analysis of a second independent cohort of ocrelizumab treated patients classified as STABLE (n=88) and PIRA (n=36) was used for validation.

Second, isolated NK cells from the peripheral blood of a subcohort of PIRA and STABLE patients were undergoing single cell RNA sequencing to identify transcriptomic signatures and molecular pathways altered in progression. Differential expression, functional enrichment, and trajectory analyses were applied. Third, CSF-derived NK cells from MS patients with distinct progression trajectories are analyzed by single cell RNA sequencing. Finally, immunohistochemical analyses of post-mortem MS brain tissue are underway to characterize possible NK cell presence in distinct MS lesion types, including broad rim lesions associated with disease progression.

Results: Flow cytometry analysis of 145 RMS patients identified 22 immune markers differentiating STABLE from PIRA, with $CD56^{bright}$ and $CD56^{dim}$ NK cell clusters emerging as the most prominent distinguishing features, consistent across all treatment groups and confirmed by both Median Regression and Mann-Whitney U analyses. Feature selection via STABL identified four NK cell markers classifying STABLE versus PIRA patients with approximately 80% accuracy, validated by logistic regression. In-depth analysis of our independent cohort by spectral flow cytometry revealed altered NK cell patterns in PIRA associated with enhanced activation and migratory activity and reduced cytotoxicity.

Transcriptomic and tissue-level analyses are ongoing, and preliminary data indicate enhanced presence of NK cells in broad rim lesions associated with disease progression.

Conclusions: Our multimodal approach investigates the role of peripheral NK cell alterations as immune correlates of PIRA and extends this exploration to the transcriptomic and CNS tissue level. Integrating flow cytometry, RNA sequencing, and neuropathological analyses aims to provide comprehensive insight into NK cell involvement in MS progression, potentially informing novel biomarkers and therapeutic approaches.

DGN-WP-321

Klinische Relevanz alters- und gewichtadjustierter z-Scores von sNfL in der neurologischen Niederlassung – Auswertung der Alzeyer sNfL-Kohorte

Julia Loos[1], Ralf Loos[1]
[1]Neurozentrum Alzey, Alzey, Deutschland

Hintergrund: Serum Neurofilament Light Chain (sNfL) etabliert sich zunehmend als Biomarker für neuroaxonale Schädigung bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) in der ambulanten Neurologie. In der Routinediagnostik erfolgt die Befundinterpretation jedoch überwiegend anhand laborbasierter Rohwert-Cutoffs, die individuelle Einflussfaktoren wie Alter und Gewicht nur unzureichend berücksichtigen.
Alters- und gewichtadjustierte z-Scores könnten eine deutlich präzisere klinische Einordnung ermöglichen, sind jedoch im niedergelassenen Setting, unter anderem aufgrund fehlender plattformkompatibler Referenzdaten, bisher nur in geringem Maße implementiert.
Ziele: Evaluation und Validierung des klinischen Zusatznutzens alters- und gewichtadjustierter sNfL z-Scores im Praxisalltag sowie Analyse der Plattformabhängigkeit und praktischen Umsetzbarkeit im ambulanten Versorgungssetting.
Fragestellung: 1. Wie häufig führt die alters- und gewichtadjustierte z-Score Berechnung zu einer abweichenden klinischen Interpretation im Vergleich zur laborbasierten Rohwertbewertung?
2. Welchen Einfluss hat die Plattformabhängigkeit der sNfL-Messung auf die Vergleichbarkeit der z-Score Berechnung?
3. Lässt sich eine standardisierte und praktikable Methode zur z-Score Berechnung in den ambulanten Praxisalltag implementieren?
Methoden: Retrospektive Analyse von 217 MS-Patienten unserer neurologischen Praxis im ambulanten Versorgungsalltag („real-world setting") mit vorliegenden sNfL-Messungen. Die Bestimmung erfolgte über ein ambulantes Labor mittels CE-zertifizierter sNfL-Analytik (Siemens Atellica).
Für alle Patienten wurden alters- und gewichtadjustierte z-Scores auf Basis einer öffentlich verfügbaren Referenzkohorte der Universität Basel berechnet (validiert für nicht CE-zertifizierte Roche- und Quanterix-Plattformen). Zusätzlich wurde die Übertragbarkeit der z-Score-Berechnung auf die im ambulanten Labor verwendete Plattform durch Analyse und Anwendung von publizierten Umrechnungsmodellen[1] zwischen den Messplattformen untersucht.
Ergebnisse: Von den Patienten mit sNfL-Werten unterhalb des altersabhängigen Labor-Cutoffs (n = 133) zeigten 53 Patienten (40 %) dennoch einen signifikant erhöhten z-Score (> 1,5). Damit ergab sich bei einem substantiellen Anteil vermeintlich unauffälliger Rohwerte eine klinisch relevante Auffälligkeit. Dieser Effekt zeigte sich konsistent über verschiedene Altersgruppen und z-Score-Schwellenwerte hinweg (z-Score > 1 bei 60 %, z-Score > 1,2 bei 49 % der initial unauffälligen Patienten).
Umgekehrt zeigte sich kein einziger Fall mit pathologischem Rohwert bei unauffälligem z-Score. Ein unauffälliger z-Score schloss in dieser Kohorte ausnahmslos pathologische Rohwerte aus. Zudem zeigte sich eine relevante Plattformabhängigkeit.
Bei Anwendung der Basler Referenzdaten (Quanterix Simoa) auf Siemens-Atellica-Rohwerte ergaben sich bei 16 % der Patienten klinisch relevante Abweichungen des z-Scores (> 0,2). Durch eine einfache Umrechnung der Rohwerte zwischen Plattformen ließ sich diese Diskrepanz reduzieren und eine praxistaugliche Implementierung ermöglichen.
Schlussfolgerungen: Die alters- und gewichtadjustierte z-Score Berechnung von sNfL liefert zusätzliche diagnostische Information gegenüber der alleinigen Interpretation laborbasierter Rohwert-Cutoffs. Sie identifiziert klinisch relevante Erhöhungen, die bei unauffälligen Rohwerten unentdeckt blieben. Gleichzeitig besteht eine klinisch bedeutsame Plattformabhängigkeit der z-Score-Berechnung.
Die von uns angewendeten standardisierten Berechnungsverfahren sowie praxisnahen Tools ermöglichen jedoch eine unmittelbare Integration in den Praxisalltag und könnten die weitere Implementierung dieses Ansatzes in der ambulanten neurologischen Versorgung wesentlich erleichtern. Die vorliegenden Daten aus der Routineversorgung unterstreichen dabei die praktische Relevanz dieses Ansatzes über spezialisierte/universitäre Studienkontexte hinaus.

Referenzen:
Ashrafzadeh-Kian, S., Figdore, D., Larson, B., Deters, R., Abou-Diwan, C., Bornhorst, J., & Algeciras-Schimnich, A. (2024). Head-to-head comparison of four plasma neurofilament light chain (NfL) immunoassays. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *561*, 119817. https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119817

DGN-WP-323

Häufigkeit von MRT-Untersuchungen und -aktivität bei primär progredienter Multipler Sklerose im deutschen Versorgungskontext

Melanie Peters[1,2], Niklas Frahm[2], David Ellenberger[2], Mathia Kirstein[2], Peter Flachenecker[3], Kerstin Hellwig[4], Christoph Kleinschnitz[5], Dagmar Krefting[6], Michaela Mai[7], Friedemann Paul[8], Clemens Warnke[9], Uwe K. Zettl[10], Angeliki Konstantinidou[11], Ana Rogulja-Ortmann[11], Robin Christopher White[11], Alexander Stahmann[2]
[1]MS-Register der DMSG, Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH, Hannover, Deutschland, [2]MS-Register der DMSG, MS Forschungs- und Projektentwicklungs- gGmbH, Hannover, Deutschland, [3]Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland, [4]St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland, [6]Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Informatik, Göttingen, Deutschland, [7]Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland, [8]Klinisches Forschungszentrum, Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [9]Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [10]Universitätsmedizin Rostock, Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland, [11]Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Die primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS) ist in der Regel von Beginn der Erkrankung an durch klinische Progression gekennzeichnet und unterscheidet sich wahrscheinlich pathogenetisch sowie klinisch von schubförmigen Verlaufsformen.
Während die entzündliche Aktivität bei schubförmiger MS häufig untersucht wird, bleibt ihre Relevanz bei PPMS weniger eindeutig. Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt ein zentrales Instrument zur Detektion subklinischer Krankheitsaktivität dar. Allerdings ist bislang unklar, in welchem Umfang MRT-Untersuchungen bei PPMS-Erkrankten im klinischen Alltag tatsächlich durchgeführt werden und bei welchem Anteil der Patienten Krankheitsaktivität bildgebend nachweisbar ist.
Ziele: Die Häufigkeit von MRT-Untersuchungen sowie das Auftreten von MRT-Aktivität bei PPMS-Erkrankten im deutschen Versorgungsalltag zu beschreiben. Der Fokus liegt darauf, wie häufig entzündliche Krankheitsaktivität bildgebend nachweisbar ist und wie sich klinische Parameter zwischen PPMS-Erkrankten mit und ohne MRT-Aktivität unterscheiden.
Fragestellung:
Wie häufig werden MRT-Untersuchungen bei PPMS durchgeführt?
Wie häufig zeigen sich Hinweise auf inflammatorische Aktivität?
Unterscheiden sich klinische Parameter zwischen PPMS-Erkrankten mit und ohne MRT-Aktivität?
Methoden: Für die Analysen wurden Daten aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., herangezogen [Datenstand: 20.01.2026]. PPMS-Erkrankte, deren letzte Visite nach 2016 dokumentiert wurde und für die MRT-Dokumentationsdaten vorlagen, sind eingeschlossen worden. MRT-Aktivität wurde definiert als die Dokumentation auftretender Gadolinium-anreichernder Läsionen ODER neuer bzw. vergrößerter T2- bzw. FLAIR-Läsionen. MS-Erkrankte wurden als 'therapiert' eingestuft, sofern zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung eine seit ≥6 Monaten bestehende verlaufsmodifizierende Therapie (DMT) dokumentiert worden war. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv, je nach Skalenniveau mittels Kruskal-Wallis-Test oder Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse: Innerhalb eines einjährigen Beobachtungszeitraums erhielten 55,6% der analysierten 2.182 PPMS-Erkrankten eine MRT-Untersuchung (Abbildung 1). MS-Erkrankte mit durchgeführter MRT-Untersuchung waren im Median jünger (57,5 [IQR 51,3;63,1] vs. 60,8 [IQR 51,7;67,6] Jahre, p<0,001), kürzer erkrankt (10,7 [IQR 5,9;17,6] vs. 15,9 [IQR 10,3;23,5] Jahre, p<0,001) und weniger beeinträchtigt (gemessen am Expanded-Disability-Status-Scale-Score (EDSS): 5,0 [IQR 3,5; 6,5] vs. 6,0 [IQR 4,0; 7,0]) als Erkrankte ohne MRT (p<0,001). Zudem erhielten sie häufiger krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) (55,3% vs. 45,9%, p<0,001). Innerhalb der MRT-untersuchten Subgruppe mit Dokumentation der DMT (n=535) wiesen 95 MS-Erkrankte (17,9%) MRT-Aktivität auf. Diese hatten im Vergleich zu jenen ohne MRT-Aktivität (n=440) häufiger eine kürzere Erkrankungsdauer (p<0,001; siehe Abbildung 2). PPMS-Erkrankte ohne MRT-Aktivität waren häufiger für ≥6 Monate vor der MRT-Untersuchung mit DMT behandelt worden als Erkrankte mit MRT-Aktivität. Altersstratifiziert zeigte sich (Abbildung 3), dass 77,3% der Erkrankten <55 Jahre ohne MRT-Aktivität mit DMT therapiert wurden. MS-Erkrankte in derselben Altersklasse mit MRT-Aktivität erhielten zu 18,4% eine DMT. Anti-CD20-Wirkstoffe wurde in beiden Altersgruppen seltener bei PPMS-Erkrankten mit MRT-Aktivität eingesetzt als bei PPMS-Erkrankten ohne MRT-Aktivität. In der Altersgruppe <55 Jahren ohne MRT-Aktivität war der Anteil der Anti-CD20-Therapien mit 47,5% geringer als in der Altersgruppe > 55 Jahre.

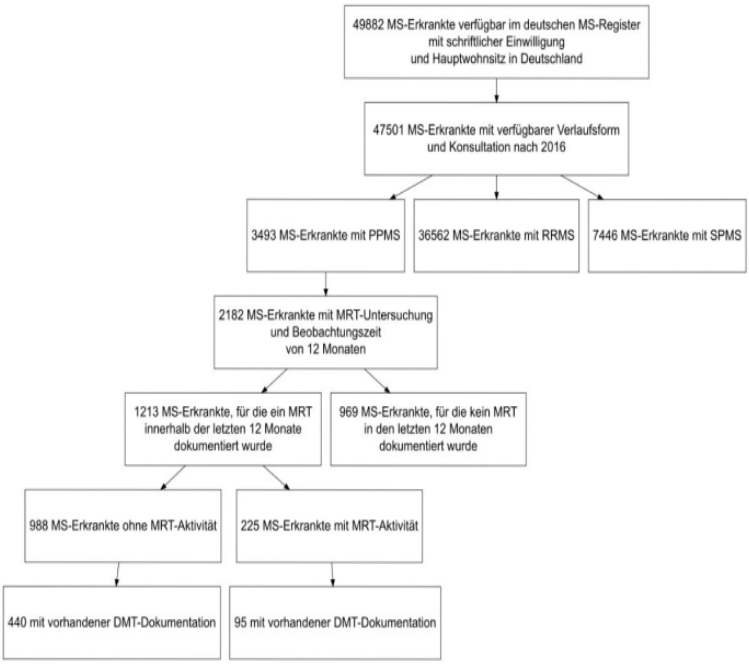


Abbildung 1: Selektion von MS-Erkrankten. Zum Zeitpunkt des Datenstandes (20.01.2026) enthielt das MS-Register Daten zu 49.882 MS-Erkrankten mit Einschluss ab 2014. Insgesamt erfüllten 1213 Erkrankte die folgenden Einschlusskriterien: Konsultation nach 2016, Verlaufsform PPMS, MRT-Verfügbarkeit.
**Es wurden ausschließlich MS-Erkrankte eingeschlossen, deren Daten seit 2014 im Rahmen der Dokumentationsumstellung in eine webbasierten, plattform- und geräteunabhängigen Forschungsdatenbank erfasst wurden.*
MRT - Magnetresonanztomographie, MS - Multiple Sklerose, PPMS - Primär progrediente MS, RRMS - schubförmig remittierende MS, SPMS - Sekundär progrediente MS

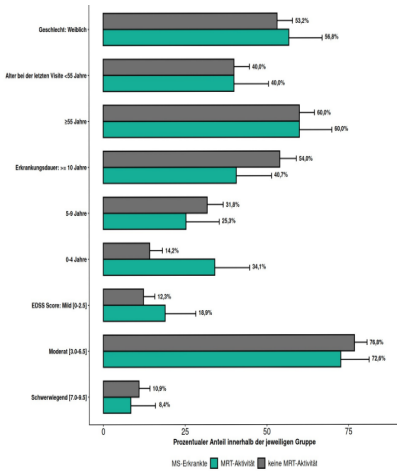


Abbildung 2: Vergleich klinischer Merkmale von MS-Erkrankten mit Dokumentation der DMT mit und ohne MS-Aktivität. EDSS- Expanded Disability Status Scale, MRT - Magnetresonanztomographie, MS - Multiple Skleros

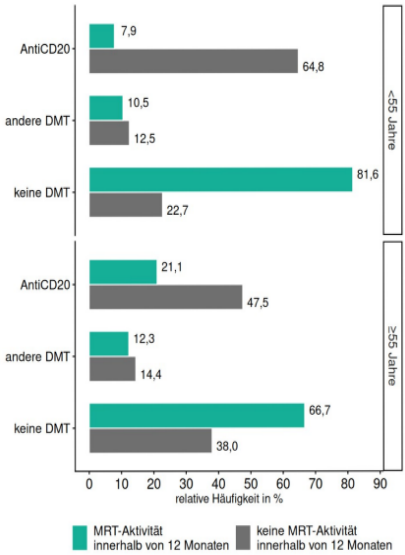


Abbildung 3: Verteilung der Verordnung einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei PPMS-Erkrankten mit und ohne MRT-Aktivität unterteilt nach Alter.
AntiCD20 - Anti-CD20-Antikörper; MRT - Magnetresonanztomographie; PPMS - Primär Progrediente Multiple Sklerose
**MS-Erkrankte sind als „therapiert" eingestuft, sofern zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung eine seit mindestens sechs Monaten bestehende krankheitsmodifizierende Therapie dokumentiert war.*

Schlussfolgerungen: BMRT-Untersuchungen werden lediglich bei etwa der Hälfte der PPMS-Patienten durchgeführt, obwohl bei fast 20% entzündliche Aktivität nachweisbar ist. Auffällig ist der hohe Anteil Untherapierter bei jüngeren Erkrankten mit MRT-Aktivität. Um eine frühzeitige Intervention zu ermöglichen, ist eine stärkere Integration von MRT-Untersuchungen in die Routineversorgung erforderlich, zusätzlich zu den üblichen Bewertungsinstrumenten der Behinderungsprogression. DMT-Daten lagen nicht für alle MS-Erkrankten vor, da nur die letzten 10 Jahre erfasst wurden, was DMT-bezogene Analysen verzerren kann.
Die Studie wurde von Sanofi gefördert.

DGN-WP-327

Therapiewechsel nach positivem JCV-Antikörpernachweis bei MS: Häufigkeit und Entscheidungsstrategien

Mathia Kirstein[1], Niklas Frahm[1], Jana Lühr[1], David Ellenberger[1], Alexander Stahmann[1], Uwe K. Zettl[2], Klaus Berger[3], Dagmar Krefting[4], Kerstin Hellwig[5], Michaela Mai[6], Friedemann Paul[7], Peter Flachenecker[8], Christoph Kleinschnitz[9], Clemens Warnke[10]

[1]MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, Hannover, Deutschland, [2]Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland, [3]Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster, Münster, Deutschland, [4]Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Informatik, Göttingen, Deutschland, [5]St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [6]Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland, [7]NeuroCure Clinical Research Center, AG Klinische Neuroimmunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin (CCM), Berlin, Deutschland, [8]Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland, [9]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland, [10]Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Infektionen mit dem JC-Virus (JCV) sind weit verbreitet und verlaufen bei immunologisch gesunden Menschen in der Regel asymptomatisch. Unter Immunsuppression, insbesondere unter bestimmten verlaufsmodifizierenden Therapien (DMTs) bei Multipler Sklerose (MS), kann das Virus reaktiviert werden und zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer lebensbedrohlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems, führen. Ein besonders hohes PML-Risiko besteht unter Natalizumab-Behandlung. Ein positiver JCV-Antikörpernachweis deutet auf eine vorherige Virusexposition hin und ist ein wichtiger Prädiktor für das Risiko eines PML-Eintritts, insbesondere bei Indexwerten >1,5. In der DGN-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS wird unter Natalizumab-Behandlung eine regelmäßige Überwachung des JCV-Status durch halbjährliche Antikörpertests empfohlen, um eine zeitnahe Anpassung der Therapieentscheidung zu ermöglichen.
Ziele: Analyse der klinischen Entscheidungsstrategien nach JCV-Antikörpernachweis bei Menschen mit MS (MmMS), insbesondere hinsichtlich Folgetherapie und Zeit bis zur Therapieanpassung.
Methoden: Eingeschlossen wurden MmMS aus dem deutschen MS-Register [Datenstand: 01.03.2026]**,** bei denen der erste JCV-Antikörpernachweis nach 2018 (aktualisierte wissenschaftliche Bewertung des PRAC der EMA-Sicherheitsmitteilung und Einführung alternativer hochwirksamer DMTs) dokumentiert wurde - entweder als direkter Testbefund oder als Abbruchgrund einer DMT. Aufgrund des erhöhten PML-Risikos unter Natalizumab erfolgte eine Einteilung in zwei Behandlungsgruppen: mit Natalizumab behandelt und noch nie mit Natalizumab behandelt (Natalizumab-naiv). In der Natalizumab-Gruppe wurden MmMS ausgeschlossen, bei denen bereits vor Therapiebeginn oder erst nach Beendigung ein JCV-Antikörpernachweis vorlag. Deskriptive Analysen wurden zur Charakterisierung der Therapiestrategien durchgeführt. Gruppenvergleiche wurden je nach Skalenniveau mittels Kruskal-Wallis-Test oder Chi-Quadrat-Test und im zeitlichen Verlauf bis zur Therapieanpassung mittels Cox-Regression durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 1.051 MmMS mit JCV-Antikörpernachweis eingeschlossen (Tabelle 1). Über 76% der Gesamtstichprobe (n=806 von 1.051) wurden unter DMT positiv getestet, wobei Natalizumab zum Zeitpunkt des JCV-Antikörpernachweises das am häufigsten verwendete DMT war (44,4%, n=467). MmMS unter Natalizumab-Behandlung waren im Vergleich zu Natalizumab-naiven MmMS häufiger weiblich, litten häufiger an einer schubförmig-remittierenden MS und wiesen eine längere Krankheitsdauer und einen höheren Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Score auf. Zudem war der JCV-Index im Median niedriger als bei Natalizumab-naiven MmMS. Nach einem positiven JCV-Antikörpernachweis beendete über ein Drittel der MmMS unter Natalizumab ihre Therapie und wechselte überwiegend auf einen Anti-CD20-monoklonale Antikörper (Abbildung 1). Bei drei von vier MmMS (73,7 %, n=84), die ihre Natalizumab-Behandlung fortsetzten, lag der JCV-Index <1,5. Fast die Hälfte der MmMS mit fortgesetzter Natalizumab-Behandlung (46,5 %, n = 53) wurde zwei Jahre nach dem JCV-Antikörpernachweis weiterhin mit Natalizumab behandelt. Die Medianzeit bis zur Therapieanpassung betrug bei MmMS unter Natalizumab-Behandlung mit einem JCV-Index ≥1,5 0,4 Jahre, während sie bei MmMS mit Index <1,5 bei 2,2 Jahren lag (Abbildung 2). Ein JCV-Index von ≥1,5 unter Natalizumab-Behandlung war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Therapieanpassung verbunden (1,92-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Natalizumab Index <1,5, p=0,001).

	Gesamt (N=1.051)	Natalizumab-naiv (n=584)	Natalizumab behandelt (n=467)	p-Wert [b]	n
Geschlecht, n (%)				<0,001	1.051
weiblich	743 (70,7)	386 (66,1)	357 (76,4)		
männlich	308 (29,3)	198 (33,9)	110 (23,6)		
Alter bei erstem JCV-Antikörpernachweis (Jahre), Median [Q1;Q3]*	40,0 [32,1;49,4]	40,2 [31,9;49,7]	39,6 [32,5;49,0]	0,940	1.045
Erkrankungsdauer [Jahre], Median [Q1;Q3]*	9,2 [4,1;16,3]	7,4 [2,0;13,1]	12,2 [6,9;18,9]	<0,001	1.026
Verlaufsform, n (%)*				<0,001	894
Schubförmig-remittierende MS	833 (93,2)	419 (89,0)	414 (97,9)		
Sekundär progrediente MS	36 (4,0)	27 (5,7)	9 (2,1)		
Primär progrediente MS	25 (2,8)	25 (5,3)	0 (0,0)		
EDSS-Score bei erstem JCV-Antikörpernachweis, Median [Q1;Q3]*	2,0 [1,5;4,0]	2,0 [1,0;4,0]	2,3 [1,5;4,0]	0,030	1.005
Höhe des JCV-Index bei erstem JCV-Antikörpernachweis, Median [Q1;Q3]*[a]	1,7 [0,7;3,0]	2,2 [1,0;3,2]	0,8 [0,5;1,7]	<0,001	705
Verlaufsmodifizierende Therapie während des ersten JCV-Antikörpernachweises, n (%)	806 (76,7)	339(58,0)	467 (100,0)	<0,001	1.051
Zeit unter Natalizumab [Jahre], Median [Q1;Q3]*	5,7 [0,1;18,7]	-	5,7 [0,1;18,7]	-	467

[a] Ein JCV-Index von ≥0,9 ist mit einem moderat erhöhten PML-Risiko, ein Wert von ≥1,5 mit einem deutlich erhöhten Risiko assoziiert.

[b] Vergleich zwischen Natalizumab-naiven und mit Natalizumab-behandelten MS-Erkrankten

* Die Stichprobengröße kann aufgrund fehlender Werte variieren.

EDSS, Expanded Disability Status Scale; JCV, JC-Virus; MS, Multiple Sklerose; N, Anzahl der MS-Erkrankten; PML, progressiven multifokalen Leukenzephalopathie.

Tabelle 1. Vergleich von JCV-positiven MS-Erkrankten mit und ohne Natalizumab-Behandlung zum Zeitpunkt des ersten JCV-Antikörpernachweises (N=1.051).

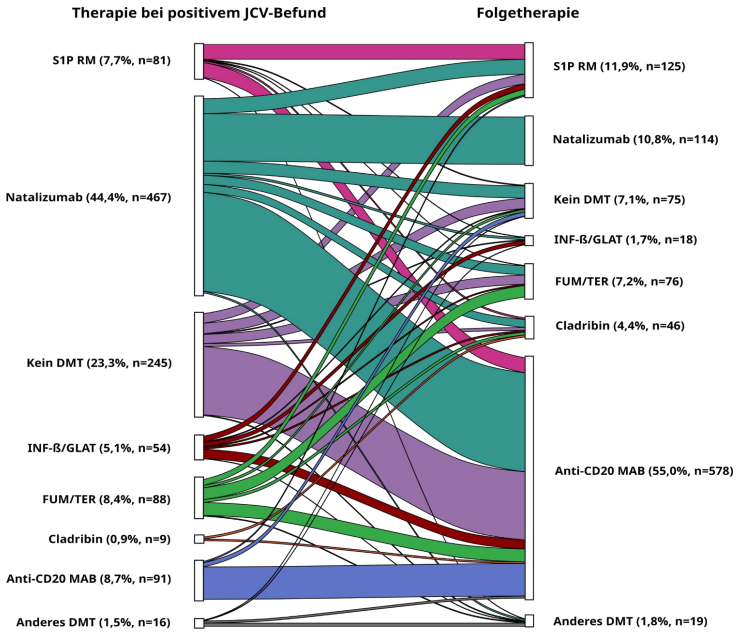


Abbildung 1: Therapieverlaufe von MS-Erkrankten mit positivem JCV-Status zum Zeitpunkt des ersten positiven JCV-Tests (links) und der im Anschluss dokumentierten Folgetherapie bzw. des Therapieendes (rechts) (N=1.051).
Anti-CD20 MAB, Anti-CD20-monoklonale Antikörper: Ocrelizumab/Ofatumumab/Rituximab; DMT, verlaufsmodifizierende Therapie; FUM/TER Dimethylfumarat/Diroximelfumarat/ Teriflunomid; INF-ß/GLAT, Interferon beta/Glatirameracetat; JCV, JC-Virus; S1P RM, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren: Fingolimod/Ozanimod/Ponesimod/Siponimod.

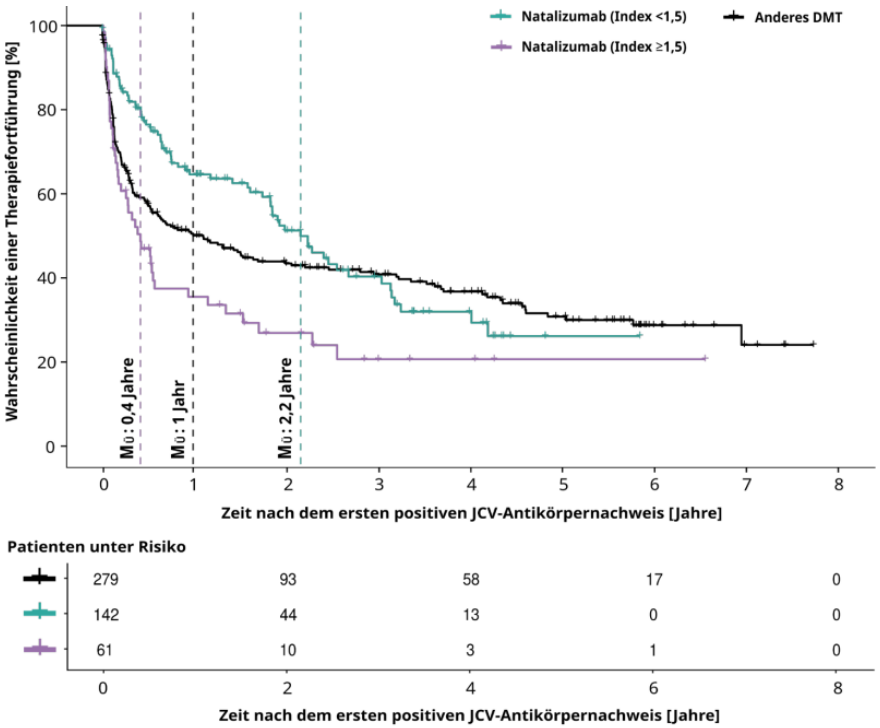


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des Anteils MS-Erkrankter vom ersten JCV-Antikörpernachweis bis zur Therapieanpassung in Abhängigkeit der Behandlungsgruppe und des JCV-Index (N=482). Die Stichprobengröße unterscheidet sich von der Gesamtstichprobe, da nicht für alle MS-Erkrankte Daten zum JCV-Index verfügbar waren. Mü gibt die mediane Überlebenszeit an (Zeitpunkt, an dem 50% der MS-Erkrankten ihre Therapie bereits gewechselt oder beendet haben).
DMT, verlaufsmodifizierende Therapie; JCV, JC-Virus, MS, Multiple Sklerose.

Schlussfolgerungen: Ein JCV-Antikörpernachweis unter Natalizumab-Behandlung ist bei MmMS, insbesondere bei hohem JCV-Index, mit einer frühen und häufigen Therapieanpassung verbunden, was auf eine frühzeitige klinische Reaktion bei erhöhtem Risiko hindeutet. Ein Zehntel der MmMS wurden trotz JCV-Antikörpernachweises weiterhin mit Natalizumab behandelt, was auf eine individuelle Entscheidungsfindung hindeutet und zeigt, dass die Therapieanpassung nicht bei allen MmMS unmittelbar nach JCV-Positivität erfolgt und dass Faktoren wie der JCV-Index eine entscheidende Rolle spielen.

DGN-WP-330

Intrathekale anti-EBV-BRRF2-Antikörper mit Kreuzreaktivität gegen humane Antigene in einer Subgruppe von MS-Patienten

Poul M. Schulte-Frankenfeld[1], Tim Decker[1], Ilya Ayzenberg[2], Kevin C. O'connor[3], Carlos A Pardo[4,5], Friedemann Paul[6], Peter Calabresi[5], Klemens Ruprecht[6,7], H Benjamin Larman[4], Jakob Kreye[1]

[1]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie, Berlin, Deutschland, [2]Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [3]Yale University School of Medicine, Departments of Neurology and Immunobiology, New Haven, United States, [4]Johns Hopkins University, Department of Pathology, Division of Immunology, Institute for Cell Engineering, Baltimore, United States, [5]Johns Hopkins University, Department of Neurology, Baltimore, United States, [6]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland, [7]Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurologie, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Die intrathekale Synthese von Antikörpern ist ein diagnostisch und prognostisch relevantes Merkmal der Multiplen Sklerose (MS). Die Zielantigene dieser intrathekal gebildeten Antikörper sind bislang jedoch nur unvollständig bekannt.

Ziele: Identifizierung und Charakterisierung intrathekal gebildeter Antikörper bei Patienten mit MS mittels Phage ImmunoPrecipitation Sequencing (PhIP-Seq) unter Verwendung proteomweiter Peptidbibliotheken humaner Proteine und humanpathogener Viren.

Fragestellung: Zeigen intrathekal gebildete IgG-Antikörper bei Patienten mit MS wiederkehrende Antigenspezifitäten?

Methoden: Gepaarte Serum- und Liquor-Proben von MS-Patienten (n = 40) und non-MS-Kontrollen (n = 83) wurden mittels PhIP-Seq auf Antikörperreaktivität gegen eine Peptidbibliothek, bestehend aus dem Proteom humanpathogener Viren (VirScan, >350 Viren, >110.000 Peptide) sowie humaner Proteine (HuScan, >270.000 Peptide), getestet. Die intrathekale Anreicherung wurde standardisiert mithilfe des MICAR-Algorithmus (Multiplexed Index Calculations of the Antibody Reactome) im Vergleich von Serum und Liquor ausgewertet. Ausgewählte MS-spezifische Peptid-Targets wurden anschließend mittels ELISA bestätigt und in einer unabhängigen Kohorte mit 1.345 Serumproben validiert.

Ergebnisse: Die intrathekale Antikörperantwort in unserer MS-Kohorte zeigte sich generell heterogen und polyspezifisch. Eine Subgruppe der MS-Proben zeigte jedoch konvergente Reaktivitäten gegen ein konserviertes Sequenzmotiv innerhalb des Epstein-Barr-Virus (EBV)-Proteins BRRF2 ($BRRF2_{408-415}$), sowie damit korrelierende Reaktivitäten gegen diverse ZNS-exprimierte humane Antigene (u.a. TRIM71, RTN2 und ZNRF2). In einer unabhängigen multizentrischen Validierungskohorte mit n = 1.034 MS-Proben und n = 311 Kontrollen (inklusive Patienten mit NMOSD und MOGAD) waren 8,4 % der MS-Patienten versus 0,64 % der Kontrollen seropositiv gegen $BRRF2_{408-415}$ (Odds Ratio: 14,2 [95%CI: 4,5 – 86,5]). Präabsorptionsexperimente mit $BRRF2_{408-415}$ in ELISA- und zellbasierten Assays belegten, dass die Reaktivitäten gegen humane Zielstrukturen auf einer Kreuzreaktivität der BRRF2-Motivantikörper beruhen.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten identifizieren bei einer Subgruppe von MS-Patienten eine intrathekale EBV-BRRF2-assoziierte Antikörpersignatur mit Kreuzreaktivität gegen humane Zielstrukturen. Der Nachweis entsprechender Antikörper ist auch im Serum möglich und könnte künftig als spezifischer Biomarker in der MS-Diagnostik genutzt werden.

DGN-WP-331

Rezidivierende steroidresponsive Mydriasis - ein neues MS-Symptom?

Lucie de Azevedo[1], Linnea Fode[1], Sina Rosenkranz[1], Christoph Heesen[1]
[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Unilaterale mydriatische Pupillenstörungen sind ein häufiger Konsultationsgrund in der Neurologie und können mit funktioneller Einschränkung einhergehen. Fehlen jedoch weitere Begleitsymptome, stellt die isolierte Ophtalmoplegia interna eine diagnostische Herausforderung dar. Beschrieben sind die selbstlimitierende benigne episodische Mydriasis, Afferenzstörungen i. R. von iktalen Geschehen oder auch die Tadpole- und Argyll-Pupille. Wir möchten erstmals eine Kasuistik mit einer steroidresponsiven postsynaptischen Störung bei V.a. eine Multiple Sklerose (MS) vorstellen.

Kasuistik: Wir berichten über ein 24-jährige Patientin, die sich bei positiver Familienanamnese für eine MS bei V.a. Optikusneuritis rechts in unserer MS-Ambulanz vorstellte. Initial war bei einem Visus von 0,1 rechts eine bakterielle kontaktlinsenassoziierte Keratitis diagnostiziert worden. Nach lokaler antibiotischer Therapie verblieb ein Bulbusbewegungsschmerz, sowie eine Visusminderung von 0,3, weshalb eine cMRT veranlasst wurde. In dieser wurden mehr als 20 MS-typische Läsionen peri- und paraventrikulär detektiert. Eine VEP wies zu diesem Zeitpunkt Normalbefunde auf. Nach einer unkomplizierten Lumbalpunktion kam es subakut zu einer zunächst bilateralen und dann im Verlauf unilateralen rechtsseitigen Mydriasis. Akkomodation als auch Lichtreaktion waren nicht auslösbar, auch pharnakologisch (1% Pilocarpin) war die Pupille starr. Anticholinerge Substanzen wurden von der Patientin nicht konsumiert. Ein erneutes cMRT mit suszeptilitätsgewichteter Bildgebung (SWI) und Angiographie zeigte keine neue Pathologie. Im Liquor waren die Oligoklonale Banden, Mumps-Masern-Röteln-Reaktion negativ, die Kapp-freie-Leichtketten und das Neurofilament im Normbereich. Unter eine hochdosierten Steroidtherapie (CST) war die Symptomatik zeitnah regredient. Jedoch kam es sechs Wochen hiernach erneut zu einer Mydriasis des rechten Auges, woraufhin erneut eine CST für drei Tage erfolgte. Auch hier kam es zu einer vollständigen Rückbildung innerhalb weniger Tage.

Weitere fünf Wochen später berichtete die Patientin ein Verschwommensehen und auch eine erneute Anisokorie. Wir entschieden uns gemeinsam für eine gewichtsadaptierte Steroidtherapie, worunter zwar eine Akkomodation und eine Lichtreaktion nachweisbar waren, die Anisokorie mit Mydriasis rechts jedoch fortbestand. In der erweiterten serologischen Fokussuche zeigten sich weder Hinweise für neurotrope Erreger, noch Antikörper gegen Auqaporin-4 oder Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein. Die VEP erbrachte jetzt eine Optikuskonduktionsstörung rechts. In der OCT zeigte sich eine grenzwertig reduzierte RNFL der inferioren Quadranten beidseits (re 100µm vs. Li 101µm). Formal lagen die temporalen Anteile im rechten N. opticus im Normbereich, jedoch kann eine rechtsbetonte Seitendifferenz von 23µm auf eine akute Optikusneuritis hinweisen.

Diskussion: Der vorliegende Fall stellt eine atypische Optikusneuritis mit einer vorausgegangener/ begleitenden Keratitis mit der Folge einer gesicherten MS dar. In der Literatur sind bislang vor allem im Kindesalter nur Kasuistiken beschrieben, bei welchen es zu benignen episodischen Pupillenerweiterungen gekommen war. Diese zeigten sich jedoch stets selbstlimitierend und nach Pilocarpin-Gabe reversibel. Auch bei der Adie-Pupille ist zumindest die Akkomodation erhalten, was in unserem Fall nicht gegeben war. Das fehlende Ansprechen auf Pilocarpin spricht für eine postsynaptische Störung. Anamnestisch fand sich kein Hinwies auf einen Substanzabusus. Die Steroidresponsivität spricht für einen immunologischen Mechanismus ohne bildmorphologisches Korrelat und bietet somit keinen plausiblen lokalisatorischen Bezug zu einer MS. Nach Literaturrecherche wurde dies bislang bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen in dieser Form nicht beschrieben.

Schlussfolgerung: Unseres Erachtens beschreiben wir erstmals den Fall einer beidseitigen funktionellen postsynaptischen Störung vor dem Hintergrund einer Optikusneuritis bei erstmals diagnostizierter MS.

DGN-WP-342

Proteinsignaturen Alters-assoziierter Veränderungen bei Multipler Sklerose

Katrin Pape[1], Janina Hesse[2], Falk Steffen[1], Sepehr Golriz Khatami[3], Maria Protopapa[1], Philipp Wild[3,4,5,6], Felix Lüssi[1], Frauke Zipp[1], Stefan Bittner[1]

[1]Universitätsmedizin Mainz, Forschungszentrum für Immuntherapie (FZI) und Focus Program Translational Neuroscience (FTN), Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland, [2]Leibniz-Institut für Resilienzforschung (LIR), Mainz, Deutschland, [3]Universitätsmedizin Mainz, Klinische Epidemiologie und Systemmedizin, Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Mainz, Deutschland, [4]Universitätsmedizin Mainz, Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention, Klinik für Kardiologie, Mainz, Deutschland, [5]Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung, Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention, Partner Site Rhein-Main, Mainz, Deutschland, [6]Institut für molekulare Biologie (IMB), Gruppe für Systemmedizin, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Die Messung von Proteinen im Blut reflektiert dynamisch physiologische sowie pathologische Prozesse, die sich im Kontext des Alterns verändern. In der Erforschung gesunden Alterns sowie Alters-assoziierter Erkrankungen spielen daher Proteomanalysen eine zunehmende Rolle, z.B. in der Entwicklung prädiktiver Modelle und „proteomic clocks". Auch bei chronisch-inflammatorischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS) tragen Proteomanalysen zum Verständnis pathophysiologischer Prozesse bei. Die Abgrenzung Krankheits-spezifischer von Alters-spezifischen Effekten ist hierbei jedoch bislang nur unzureichend verstanden.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, die Krankheits- und Alters-spezifischen Veränderungen des Proteoms bei Patient*innen mit MS im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu untersuchen.

Methoden: Eingeschlossen wurden 188 Patient*innen mit MS der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz (mittleres Alter 44,3 Jahre, Altersspanne 18-79 Jahre, 63,8% weiblich). Serumproben wurden mittels Olink® Proximity Extension Assay untersucht, wobei insgesamt 283 unterschiedliche Proteine in drei Panels gemessen wurden. Die Ergebnisse wurden mit Daten einer Kohorte von 191 gesunden Kontrollen verglichen.

Ergebnisse: In der Korrelation von Proteinen mit dem Alter bei MS ergaben sich sowohl positive als auch negative Korrelationen. 47 Proteine zeigten eine positive Korrelation mit dem Alter mit einem Korrelationskoeffizienten $R > 0,3$. Diese waren insbesondere an Signalwegen der Zytokin-Zytokinrezeptor-Interaktion, immunregulatorischen Interaktionen, Regulation der neuronalen Projektion und Prozessen der Axonleitung beteiligt.

Im Vergleich mit der gesunden Kohorte zeigte sich eine teilweise Überlappung der Alters-assoziierten Proteine, jedoch auch MS-spezifische Effekte. Krankheits-spezifisch regulierte Proteine waren z.B. TNF und DRAXIN mit positiver Korrelation, und CD5, CTSC und HAGH mit negativer Korrelation. Im nächsten Schritt wurde mithilfe eines machine learning Algorithmus ein MS-spezifisches Prädiktionsmodell für das Alter anhand eines ausgewählten Proteinpanels etabliert und validiert.

Schlussfolgerungen: Das Proteom bei Patient*innen mit MS weist sowohl Alters- als auch Krankheits-spezifische Veränderungen auf. Die Korrelation von Proteinsignaturen mit dem Alter muss bei der Interpretation von Proteomdaten berücksichtigt werden.

DGN-WP-343

Real-world Vergleich des Risikos einer Lymphopenie unter Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren bei Multipler Sklerose

Katrin Pape[1], Anabel Rudi[1], Frauke Zipp[1], Stefan Bittner[1]
[1]Universitätsmedizin Mainz, Forschungszentrum für Immuntherapie (FZI) und Focus Program Translational Neuroscience (FTN), Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: In der Therapie der Multiplen Sklerose (MS) stellen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren (S1PRM) eine wichtige Klasse moderner Immuntherapeutika dar, die gezielt in die Lymphozytenmigration eingreifen. Eine häufige Nebenwirkung ist das Auftreten einer Lymphopenie. Zwischen verschiedenen S1PRM wie Fingolimod, Ozanimod und Siponimod bestehen spezifische Unterschiede in der Selektivität für S1P-Rezeptorsubtypen (z. B. S1P1 vs. S1P5) sowie im Nebenwirkungs- und Monitoringprofil der Zulassungsstudien.
Ziele: In dieser Studie wurden in einer real-world Kohorte von Patient*innen mit MS die Risikofaktoren für das Auftreten einer Lymphopenie untersucht und das Risiko unter verschiedenen S1PRM miteinander verglichen.
Methoden: Daten von 198 Patient*innen der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz mit Multipler Sklerose unter Therapie mit S1PRM wurden untersucht, hiervon 139 Patient*innen unter Fingolimod, 26 unter Ozanimod und 33 unter Siponimod. Das mediane Follow-up lag 24 Monaten (max. 60 Monate, IQR 6-36 Monate). Die absoluten Lymphozytenzahlen wurden zu den Zeitpunkten 0, 0,5, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 Monate erfasst.
Ergebnisse: Mithilfe eines generalisierten linearen gemischten Modells wurde das Auftreten einer Lymphopenie <0,5/nl (Grad 3) bzw. <0,2/nl (Grad 4) untersucht. Der stärkste Prädiktor für das Auftreten einer Lymphopenie war die Lymphozytenzahl bei Therapiebeginn (Odds Ratio 0,185, p<0,0001 für Lymphopenie <0,5/nl; Odds Ratio 0,288, p=0,01 für Lymphopenie <0,2/nl). Eine Therapie mit Ozanimod reduzierte das Risiko einer Lymphopenie <0,5/nl gegenüber einer Therapie mit Fingolimod (Odds Ratio 0,236, p=0,002).
Es zeigte sich zudem ein leichter protektiver Effekt bei männlichem Geschlecht für eine Lymphopenie <0,2/nl (Odds Ratio 0,185, p=0,039). Eine längere Therapiedauer erhöhte nicht das Risiko für eine Lymphopenie. Ein Ausgangswert der Lymphozyten von 2/nl ergab eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Lymphopenie <0,5/nl von 69,5% unter Fingolimod verglichen mit 34,9% unter Ozanimod (Odds Ratio 4,25, p=0,019). Eine 50%ige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Lymphopenie <0,5/nl ergab sich unter Ozanimod bei einem Ausgangswert von 1,61/nl, unter Fingolomid bei 2,51/nl. Eine Beendigung der Therapie aufgrund einer Lymphopenie erfolgte bei 12,9% der Patient*innen unter Fingolimod, 0% unter Ozanimod und 18,2% unter Siponimod.
Schlussfolgerungen: Die Lymphozytenzahl bei Therapiebeginn hat die stärkste Vorhersagekraft bezüglich des Auftretens einer Lymphopenie unter Therapie mit S1PRM bei MS, wobei anhand des Ausgangswert die Wahrscheinlichkeit einer Lymphopenie bestimmt werden kann. Im real-world Vergleich scheint Ozanimod mit einem geringeren Risiko für eine Lymphopenie im Vergleich zu Fingolimod assoziiert zu sein.

DGN-WP-355

Optical Coherence Tomography in Persons with Primary-Progressive Multiple Sclerosis (OCTimae): a retrospective multicenter analysis

Jonathan A. Gernert[1,2], Leo Hutter[1], Hanna Zausinger[1], Christina Mayer[3], Margit Weise[4], Philipp Albrecht[4,5], Rebecca Wicklein[6], Nik Krajnc[7,8], Gabriel Bsteh[7,8], Julia Krämer[9], Helene Zephir[10,11], Olivier Outteryck[11,12], Thivya Pakeerathan[13], Ilya Ayzenberg[13], Madalina Graure[14], Marina Herwerth[14], Axel Haarmann[15], Tania Kümpfel[1,2,16], Joachim Havla[1,2]

[1]Institute of Clinical Neuroimmunology, LMU Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Munich, Germany, [2]Biomedical Center and University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Planegg-Martinsried, Germany, [3]Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [4]Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [5]Department of Neurology, Maria-Hilf-Clinics, Moenchengladbach, Germany, [6]Department of Neurology, TUM University Hospital, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Germany, [7]Department of Neurology, Medical University of Vienna, Wien, Austria, [8]Comprehensive Center for Clinical Neurosciences and Mental Health, Medical University of Vienna, Wien, Austria, [9]Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany, [10]Centre de Ressources et Compétences Sclérose En Plaques (CRCSEP) de Lille, Department of Neurology, CHU Lille, Lille, France, [11]Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, Lille, France, [12]Department of Neuroradiology, CHU Lille, Lille, France, [13]Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany, [14]Department of Neurology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland, [15]Department of Neurology, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany, [16]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Muich, Germany

Background: Optical coherence tomography (OCT) is an established method to analyze retinal neuroaxonal degeneration (RND) in multiple sclerosis (MS). While high-efficacy immunotherapies have been associated with reduced RND in relapsing MS, data in primary progressive MS (PPMS) remain scarce.

Objectives: To investigate longitudinal changes in retinal layer thickness and volume in persons with PPMS (PwPPMS) treated with Ocrelizumab compared to untreated PwPPMS.

Question: Does treatment with Ocrelizumab reduce RND as measured by OCT in PwPPMS?

Methods: We conducted a predefined retrospective, multicenter longitudinal analysis across 13 Central European academic centers. Inclusion criteria were confirmed PPMS, age ≥18 years, and at least two OCT scans obtained >12 months apart using a Heidelberg SPECTRALIS SD-OCT device.

During the observation period, patients were either continuously treated or remained entirely untreated. Scans were quality-controlled and persons with ophthalmological comorbidities, other neuroinflammatory diseases as well as eyes with clinical optic neuritis were excluded.

Adjusted annualized atrophy rates (G pRNFL [global peripapillary retinal nerve fiber layer], mGCIP [macular ganglion cell and inner plexiform layer], mINL [inner nuclear layer], mOPNL [outer plexiform and nuclear layer]) were compared using nested linear mixed models. Analyses were adjusted for age, gender, EDSS, disease duration, study center, baseline retinal layer values, and inter-eye difference of respective retinal layer in case both eyes were included for analysis.

Results: Of 189 collected datasets, 139 PwPPMS met inclusion criteria after quality control (10 centers). Among these, treated PwPPMS (n=43) were younger (median 51 years), predominantly female (60%) and had shorter disease duration (6 years) compared to untreated PwPPMS (n=96; median 54 years of age, 45% female, 9 years of disease duration), while baseline OCT parameters were comparable between both groups.

The primary endpoint, adjusted annual G pRNFL atrophy rate, did not differ between treated (−0.175µm/year) and untreated PwPPMS (−0.271µm/year; p=0.6785). In contrast, treated PwPPMS demonstrated significantly higher atrophy rates in several macular layers (secondary endpoints): mGCIP (−0.612 vs −0.393mm^3/year; p=0.0001), mINL (−0.003 vs +0.005mm^3/year; p=0.0159), and mOPNL (−0.779 vs −0.511mm^3/year; p=0.0008).

Conclusions: This real-world multicenter cohort did not demonstrate a protective effect of Ocrelizumab on peripapillary retinal atrophy in PPMS. The higher rates of macular retinal layer atrophy observed in treated PwPPMS likely reflect confounding by indication, as patients with a more severe and rapidly progressive disease course were preferentially selected for treatment. Prospective studies with standardized OCT integration and improved cohort comparability are warranted to clarify the role of immunotherapy on retinal biomarkers in PPMS.

DGN-WP-391

HD-MEA-basierte quantitative Untersuchung altersbedingter Veränderungen der hippocampalen Netzwerkhyperaktivität im Tiermodell der Multiplen Sklerose

Lara-Maria Preuth[1], Paul Disse[1], Fiorella Gomez[1], Valeria Gulyaeva[1], Franz Julius Meier[1], Philipp Albrecht[2], Rajeevan Narayanan Therpurakal[3], Sven G. Meuth[3]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Maria Hilf Kliniken, Neurologie, Mönchengladbach, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Münster, Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Neuroinflammatorische Prozesse im Rahmen der Multiplen Sklerose (MS) und der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) gehen mit Veränderungen der neuronalen Netzwerkaktivität einher. Für die systematische Quantifizierung solcher Veränderungen in Abhängigkeit vom Alter fehlen bislang standardisierte elektrophysiologische Ansätze mit hoher räumlicher Auflösung.
Ziele: Ziel war die Etablierung und Anwendung eines standardisierten, auf hochdichtem Multielektrodenarray (HD-MEA) -basierten Protokolls zur quantitativen Analyse altersabhängiger Unterschiede hippocampaler Netzwerkexzitabilität.
Fragestellung: Lassen sich mittels HD-MEA unterschiedliche Aktivitätsmuster und Dynamiken hippocampaler Netzwerke bei jungen und gealterten EAE-Mäusen in definierten Krankheitsphasen zuverlässig erfassen und quantifizieren?
Methoden: Akute hippocampale Hirnschnitte junger (8 Wochen) und gealterter (10 Monate) EAE-Mäuse (n= 8 Mäuse und 3 Hirnschnitte pro Maus) wurden auf hochdichten Multielektroden-Arrays aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten zu zwei Zeitpunkten im Krankheitsverlauf (T1: Krankheitsmaximum; T2: subakute spätere Phase). Zur standardisierten Aktivierung neuronaler Netzwerke wurde die extrazelluläre Kaliumkonzentration schrittweise erhöht (5 mM, 7,5 mM). Zusätzlich wurde 4-Aminopyridin (4-AP) als pharmakologische Positivkontrolle eingesetzt. Die Auswertung umfasste parameterbasierte Analysen von Feuerraten, Burst-Eigenschaften sowie Synchronisationsmustern auf Netzwerkebene.
Ergebnisse: Die HD-MEA-basierte Analyse ermöglichte eine reproduzierbare und differenzierte Erfassung altersabhängiger Aktivitätsmuster in hippocampalen Netzwerken. Dabei zeigten sich Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Netzwerkaktivität quantifizierbar in Feuerrate und Burst-Aktivität im Vergleich zwischen jungen und gealterten Tieren: Während bei jungen Mäusen bereits früh (zum Zeitpunkt T1) erhöhte Aktivitätsniveaus detektiert wurden, traten entsprechende Veränderungen bei gealterten Tieren erst im späteren Verlauf der EAE (T2) auf.
Die Anwendung von 4-AP führte in allen Gruppen zu einer zuverlässigen Rekrutierung neuronaler Aktivität, was die Funktionsfähigkeit und Sensitivität des Messansatzes bestätigt.
Schlussfolgerungen: Der eingesetzte HD-MEA-basierte Ansatz ermöglicht eine standardisierte, hochauflösende und quantitative Analyse der hippocampalen Netzwerkaktivität im EAE-Modell. Altersabhängige Unterschiede in den Aktivitätsmustern können mit diesem Verfahren konsistent erfasst werden, wodurch sich der Ansatz für weiterführende Untersuchungen neuroinflammationsbedingter Netzwerkveränderungen eignet. Darüber hinaus kann der Ansatz dazu beitragen, Veränderungen des regenerativen Potenzials im Alter sowie deren mögliche Bedeutung für inflammationsassoziierte Reparatur- und Regenerationsprozesse zu charakterisieren und mögliche alterspezifische Interventionsfenster und -strategien zu adressieren.

DGN-WP-418

Baseline and Longitudinal GR/MR-Related Gene Expression as Potential Prognostic Markers of Clinical Trajectories in Multiple Sclerosis

Cosima Justus[1], Nele Schröter[1], Orhan Aktas[2], Antonios Bayas[3], Antje Giede-Jeppe[4], Ralf Gold[5], Joachim Havla[6], Christoph Heesen[7], Bernhard Hemmer[8], Luisa Klotz[9], Markus Kowarik[10], Tania Kümpfel[11], Volker Limmroth[12], Sven G. Meuth[13], Sandra Nischwitz[14], Friedemann Paul[15], Veit Rothhammer[16], Anke Salmen[5], Makbule Senel[17], Corinna Trebst[18], Hayrettin Tumani[17], Clemens Warnke[19], Heinz Wiendl[20], Brigitte-Theresia Wildemann[21], Uwe Zettl[22], Frauke Zipp[23], Florian Then Bergh[1]

[1]Department of Neurology, University of Leipzig, Leipzig, Germany, [2]Department of Neurology, Clinical Faculty, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [3]Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Medical Faculty, University of Augsburg, Augsburg, Germany, [4]Department of Neurology, Hertie Institute for Clinical Brain Research,University of Tuebingen, Tuebingen, Germany, [5]Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr Unviersity Bochum, Bochum, Germany, [6]Institute of Clinical Neuroimmunology, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Munich, Germany, [7]Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [8]Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar University Hospital, Technical University of Munich, Munich, Germany, [9]Department of Neurology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany, [10]Department of Neurology, Hertie-Institute for Clinical Brain Research, Eberhard-Karls University of Tuebingen, Tuebingen, Germany, [11]Institute of Clinical Neuroimmunology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, [12]Department of Neurology, Cologne City Hospitals, University of Cologne, Cologne, Germany, [13]Department of Neurology, University Hospital Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [14]Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany, [15]NeuroCure Clinical Research Center, AG Clinical Neuroimmunology, Charité Berlin, Berlin, Germany, [16]Department of Neurology, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander University Erlangen Nuremberg, Erlangen, Germany, [17]Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Germany, [18]Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Germany, [19]Department of Neurology, University Hospital Marburg, Marburg, Germany, [20]Department of Neurology and Neurophysiology, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany, [21]Molecular Neuroimmunology Group, Department of Neurology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, [22]Department of Neurology, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany, [23]Department of Neurology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

Background: Altered glucocorticoid and mineralocorticoid receptor (GR, MR) signalling has been implicated in multiple sclerosis (MS) and may affect endogenous immunoregulatory capacity. The longitudinal dynamics of GR and MR signalling over the course of the disease are insufficiently characterized, and their potential prognostic relevance for treatment decisions remains unclear.

Objectives: To determine the prognostic value of baseline and/or longitudinal expression of GR/MR-related genes for treatment effectiveness in MS patients in a multicenter prospective longitudinal cohort study (German National MS Cohort).

Question: Can baseline and/or early longitudinal GR/MR-related gene expression provide prognostic value for subsequent treatment escalation in patients with MS?

Methods: Whole-blood mRNA expression of GR, MR, and four of their target genes are quantified at baseline and 2-year follow-up (FU2), first in untreated patients (n=69). Treated patients are classified, according to clinical and imaging evidence of disease activity over at least 4 years, into those remaining effectively treated on moderately effective therapies (MET, n=125) and those requiring escalation to highly effective therapy (HET, n=70). Gene expression levels at baseline and longitudinal changes (ΔFU2–baseline) are described and compared between groups, using longitudinal and between-group comparative models.

Results: At abstract submission deadline, preliminary analyses in 25 untreated patients demonstrate heterogeneous longitudinal expression patterns for GR, MR and target genes, without consistent directional changes at the group level. These findings indicate substantial inter-individual variability, which will be connected to clinical characteristics. Comparative analyses between treatment-course groups are ongoing.

Conclusions: Longitudinal assessment of GR/MR-related gene expression is feasible and reveals marked inter-individual variability. Ongoing analyses will determine whether these patterns distinguish patients who require treatment escalation and may provide prognostic information to guide earlier therapeutic decisions in MS.

DGN-WP-427

The potential of optical coherence tomography angiography in progressive multiple sclerosis

Hanna Zausinger[1], Jonathan A. Gernert[1,2], Arian Rabionek[1], Luca Diedrich[1], Rebecca Wicklein[3], Linus Kreitner[4], Tania Kümpfel[1,2,5], Joachim Havla[1,2]

[1]Institute of Clinical Neuroimmunology, LMU Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Munich, Germany, [2]Biomedical Center and University Hospital, Ludwig- Maximilians-Universität München, Munich, Deutschland, [3]Department of Neurology, TUM University Hospital, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Germany, [4]Chair for AI in Healthcare and Medicine, Technical University of Munich (TUM) and TUM University Hospital, Munich, Germany, [5]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

Background: Early detection and monitoring of neurodegenerative processes in progressive multiple sclerosis (PMS) remain a
major clinical challenge. Optical coherence tomography (OCT) has been established as a marker of retinal neuroaxonal degeneration, but its use in routine practice is limited by methodological variability. Optical coherence tomography angiography (OCTA) offers a non-invasive visualization of the retinal microvasculature and has mainly been studied in relapsing MS.

Objectives: To study the potential of OCTA in persons with PMS.

Question: Are there differences between PMS and healthy controls (HC) in retinal vascular density, specifically in the superficial (VDSVC) and/or deep vascular plexus (VDDVC), as well as the foveal avascular zone (FAZ) that can be detected using OCTA? If so, do OCTA parameters correlate with OCT-based parameters, disease duration and/or clinical disability score (EDSS) in PMS?

Methods: Monocentric, retrospective cross-sectional study using OCTA images derived from a Spectralis OCT, Heidelberg Engineering. After rigorous quality control, values for VDSVC, VDDVC and FAZ were analyzed using an established deep learning-based segmentation algorithm. Differences between PMS vs. HC were assessed and correlated with
clinical data.

Results: In total OCTA images from 100 PMS persons and 55 age- and sex- matched HC were included in the final analysis. The PMS cohort demonstrated a reduction in VDSVC compared to HC, particularly for vessels larger than 10 µm in diameter. No group differences were observed for VDDVC or FAZ. VDSVC correlated positively with pRNFL thickness and mGCIP volume. Age was negatively associated with both VDSVC and VDDVC in PMS and control cohorts alike. PMS persons with more than 10 years of disease duration had significantly reduced VDSVC compared to HC or PMS persons with disease duration of <5 years. Clinical disability correlated negatively with VDSVC.

Conclusions: Our results suggest that OCTA can detect retinal vascular alterations in PMS that are linked to neuroaxonal degenerative changes, disease duration, and disability. Prospective, longitudinal, multicenter studies are needed to further study the potential use of OCTA in PMS.

DGN-WP-437

Multimodal Assessment of Subclinical Visual Pathway Damage in Multiple Sclerosis

Iva Gasparovic-Curtini[1], Sarah Maren Ritthaler[1], Rocco Haase[1], Katja Akgün[1], Stefanie Fischer[1], Hernan Inojosa[1], Focke Ziemssen[2], Tjalf Ziemssen[1]

[1]Center of Clinical Neuroscience (ZKN), University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany, [2]Department of Ophthalmology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

Background: Multiple sclerosis (MS) frequently affects the visual pathway, with optic neuritis (ON) being a hallmark manifestation. Although high-contrast visual acuity (HCVA) typically recovers, residual structural and functional deficits often persist undetected by standard clinical assessment.

Objectives: We aimed to characterize the full spectrum of optic nerve involvement in people with MS (pwMS), including those with prior optic neuritis (ON) and those without a history of ON (non-ON) using an integrated multimodal approach combining structural imaging, functional testing, and patient-reported outcomes (PROs).

Question: Which structural, functional, and patient-reported measures best capture optic nerve damage in pwMS with ON and non-ON?

Methods: This cross-sectional study enrolled 225 patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (mean age 41 ± 10 years; 72% female; median EDSS 2.0). Patients with recent ON (<3 months) or ocular comorbidities were excluded. Participants were stratified by ON history (ON: n = 122; non-ON: n = 103). Assessments comprised spectral-domain optical coherence tomography (OCT) to measure global peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness, HCVA and low-contrast visual acuity (LCVA, 2.5% and 1.25% Sloan charts), automated pupillography for relative afferent pupillary defect (RAPD), and vision-related quality of life (NEI-VFQ-25, NOZ). Interocular pRNFL asymmetry ≥5 µm was defined as clinically meaningful.

Statistical analyses included non-parametric tests, chi-square, logistic regression, and Spearman correlations.

Results: Eyes with prior ON showed significantly reduced RNFL thickness compared to non-ON eyes ($p < 0.001$). Interocular RNFL asymmetry ≥5 µm robustly discriminated ON history ($p < 0.001$; OR ~3.6). HCVA was preserved across groups without significant differences. LCVA at 2.5% revealed subtle functional deficits, with statistically significant interocular differences ($p = 0.03$) and larger deficits predominating in ON eyes. RAPD occurred infrequently and showed no association with ON history ($p = 0.25$). Vision-related quality of life was generally maintained, with LCVA showing the strongest correlation with patient-reported outcomes.

Conclusions: Despite preserved HCVA, MS patients with prior ON exhibit persistent structural and functional optic nerve alterations. Interocular pRNFL asymmetry ≥5 µm emerges as a robust and practical marker of prior ON. LCVA at 2.5% sensitively captures residual functional impairment and correlates most closely with patient-reported visual disability, whereas RAPD offers limited diagnostic value in the chronic phase. A multimodal assessment strategy integrating OCT, LCVA, and PROs can be readily integrated to unmask subclinical visual pathway damage in MS clinical care and trials.

DGN-WP-459

Prevalence of Fabry disease misdiagnosed as multiple sclerosis

Julia Krämer[1], Thomas Duning[2]
[1]Department of Neurology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany, [2]Department of Neurology, Klinikum Bremen-Ost, Bremen, Germany

Background: Similarities in clinical symptoms, age of manifestation, and cerebral white matter lesions in patients with Fabry disease often lead to misdiagnosis as multiple sclerosis (MS). In recent retrospective small cohort studies more than five percent of patients with Fabry disease were identified initially diagnosed MS.
Objectives: Against this background, we aimed to conduct a retrospective analysis of MS patients with atypical clinical, biochemical and magnetic resonance imaging parameters.
Methods: We retrospectively screened data from a cohort of 1450 MS patients at a tertiary referral clinic to identify atypical clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings that might indicate previously missed diagnosis of Fabry disease:
1. Positive family anamnesis for renal and cardial disease or neuropathic pain of unknown primary.
2. A positive anamnesis for acral paresthesia.
3. The absence of Gadolinium-enhancement in cranial MRI.
4. The absence of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid analysis.
5. The detection of intracranial arterial dolichoectasia, stroke or stroke-like events in the anamnesis.
6. Renal failure of unknown primary.
Results: Out of 124 patients identified with at least one atypical finding, we conduced enzymatic and genetic testing in 57 patients who were suspicious of Fabry disease. In five patients increased levels of lyso-globotriaosylceramide were detected, but no evidence of GLA gene mutation was provided in these cases.
In one patient, a D313Y mutation in GLA gene was detected, but the clinical relevance of this particular mutation is still controversial.
Conclusions: The prevalence of Fabry disease misdiagnosed as MS is not high. Our results do not support routine Fabry disease screening in all patients with a possible diagnosis of MS.

DGN-WP-461

Makrophagen-Signatur im Liquor bei den progredienten Formen der Multiplen Sklerose weist auf degenerative Immunprozesse hin

Frederike Riethues[1], Anna-Lena Börsch[1], Andreas Schulte-Mecklenbeck[1], Xuesong Wang[1], Michael Heming[1], I-Na Lu[1], Louisa Müller-Miny[1], Heinz Wiendl[2], Catharina Groß[1], Raphael Bernard Valnet[3], Gerd Meyer zu Hoerste[1]
[1]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland [2]Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg, Deutschland, [3]Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz

Hintergrund: Gegenüber der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose sind die immunpathologischen Mechanismen, die der primär und sekundär progredienten Form der Multiplen Sklerose (im Folgenden PMS) zugrunde liegen, noch unzureichend erforscht. Diese fehlende wissenschaftliche Grundlage geht mit einer eingeschränkten therapeutischen Möglichkeit der PMS einher.
Ziele: Umfassende Charakterisierung der zellulären und transkriptionellen Veränderungen im Liquor unter PMS im Vergleich zur schubförmig-remittierenden MS (RRMS).
Methoden: Eine retrospektive durchflusszytometrische Liquorzell-Analyse von PatientInnen mit RRMS (n = 169), PMS (n = 56) und non-inflammatorischen Kontrollpersonen (n = 74) wurde mit einer prospektiven Einzelzell-Transkriptomik des Liquors bei 35 Personen (11 Kontrollpersonen, 12 RRMS, 12 PMS) kombiniert, sowie die Ergebnisse mittels ELISA validiert. Publizierte Liquordaten von altersgleichen gesunden- und Alzheimer-PatientInnen wurden als zusätzliche Kontrollen verwendet.
Ergebnisse: Der relative Anteil an CD14+-Monozyten im Liquor war unter PMS erhöht und korrelierte mit dem EDSS sowie klinischer und radiologischer Aktivität. Transkriptionell wiesen diese Monozyten Übereinstimmungen mit sogenannten *Border-Associated-Macrophages* (BAM)-ähnlichen Zellen in Form eines chronisch aktivierten, antigenpräsentierenden Phänotyps auf.
Gleichzeitig überlappten diese Monozyten transkriptionell mit *Disease-associated Microglia/Macrophages* (DAM), die im Zusammenhang mit neurodegenerativen Prozessen bekannt sind. Distinktiv für die sekundär-progrediente MS (SPMS) waren insbesondere das transkribierte Transmembranmolekül *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2* (TREM2) sowie die Menge löslichen TREM2 (sTREM2) im Liquor. Aufgrund der hohen Korrelation von Alter und MS-Form setzten wir neben der multiplen Regression Analysen von gesunden, altersgleichen Kontrollkohorten und Alzheimer-PatientInnen ein.
Über diese Methode konnten wir zeigen, dass die Zellkomposition sowie die Expression von TREM2 unter PMS kein reines altersassoziiertes Phänomen ist. Darüber hinaus bestätigte die transkriptionale Analyse die Ähnlichkeit der BAM unter PMS und der Alzheimer-Erkrankung.
Schlussfolgerungen: Die PMS charakterisiert sich in unserer Kohorte gegenüber der RRMS über BAM-ähnliche Zellen, die in Richtung eines neurodegenerativen Phänotyps weisen. Dies traf vor allem für die BAM unter SPMS zu.

DGN-WP-481

Quantitative MRT als Biomarker der Läsionspathologie bei Multipler Sklerose: verlaufsformspezifische Zusammenhänge mit (klinischer) Behinderung und Atrophie der grauen Substanz

Hannah Greuel[1], Theodoros Ladopoulos[1,2], David Bratek[1], Ulaş Ceylan[1], Annika Mattukat[1], Anna Katharina Roenneke[2], Carsten Lukas[1,2], Ralf Gold[1], Simon Faissner[1], Ruth Schneider[1,2]
[1]Klinik für Neurologie, St Josef-Hospital, Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [2]Institut für Neuroradiologie, St Josef-Hospital, Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist essenziell für die Diagnostik und das Therapiemonitoring der Multiplen Sklerose (MS), insbesondere zur Detektion und Lokalisation neuer Läsionen. Allerdings spiegelt die konventionelle MRT die zugrunde liegende Gewebeschädigung, die maßgeblich für die klinische Behinderung und Krankheitsprogression verantwortlich ist, nur unzureichend wider. Quantitative MRT-Techniken ermöglichen eine differenziertere Erfassung der Gewebeintegrität, insbesondere hinsichtlich Demyelinisierung und axonaler Schädigung.
Die Multi- Dynamic Multi-Echo (MDME)- Sequenz erlaubt dabei als multiparametrische MRT-Sequenz innerhalb kurzer Akquisitionszeiten (~7 min) die Quantifizierung longitudinaler (R1) und transversaler (R2) Relaxationszeiten, der Protonendichte (PD) sowie des Myelingehalts (MVF).
Ziele: Untersuchung der Assoziation quantitativer MRT-Parameter in Läsionen, erhoben mittels MDME-Sequenz, mit der klinischen Behinderung (EDSS) sowie dem Volumen der tiefen grauen Substanz (DGM) bei Patient:innen mit schubförmiger (RRMS) und sekundär progredienter MS (SPMS).
Fragestellung: Bestehen unterschiedliche Assoziationsmuster zwischen Läsionsdestruktivität, EDSS und DGM-Atrophie in Abhängigkeit von der MS-Verlaufsform?
Methoden: In diese Studie wurden 29 Patient:innen mit RRMS und 21 mit SPMS eingeschlossen. Die MRT-Untersuchungen erfolgten an einem 3T-Scanner (Siemens MAGNETOM Prisma) mit isotropen 3D-T1w-MPRAGE- und 3D-FLAIR-Sequenzen zur Hirnvolumetrie und Läsionssegmentierung sowie der MDME-Sequenz zur Quantifizierung von R1, R2, PD und MVF. Die Läsionssegmentierung erfolgte mittels LST-AI in Kombination mit einer FreeSurfer-basierten Gewebesegmentierung. Die resultierenden Läsionsmasken wurden mittels einer FSL- basierten Pipeline auf die quantitativen MRT-Karten registriert, und Medianwerte von R1, R2, PD und MVF innerhalb der Läsionen wurden berechnet. Als klinischer Marker wurde der EDSS erhoben. Statistische Anaysen wurden mittels SPSS durchgeführt.
Ergebnisse: In der RRMS-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen EDSS und Läsionslast ($\rho = 0{,}41$; $p = 0{,}028$). Zudem nahm der EDSS mit abnehmenden R1-Werten innerhalb der Läsionen signifikant zu ($\rho = -0{,}45$; $p = 0{,}014$). Auch das Volumen der DGM stand in einem signifikanten inversen Verhältnis zum EDSS ($\rho = -0{,}58$; $p < 0{,}001$). Darüber hinaus war R1 in Läsionen eng mit dem DGM-Volumen assoziiert ($\rho = 0{,}64$, $p < 0{,}001$).
In der SPMS-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen EDSS und DGM-Volumen ($\rho = -0{,}55$; $p = 0{,}01$), während sich für Läsionsparameter kein relevanter Zusammenhang mit dem EDSS nachweisen ließ (R1: $\rho = -0{,}11$; $p = 0{,}647$). Ebenso bestand keine Assoziation zwischen R1 in Läsionen und dem DGM-Volumen ($p = 0{,}161$).
Schlussfolgerungen: Quantitative MRT-Parameter (R1, R2, PD, MVF), erhoben mittels MDME-Sequenz, reflektieren die Gewebeintegrität und sind durch kurze Akquisitionszeiten potenziell klinisch anwendbar. Bei RRMS stehen Läsionslast und R1-Werte innerhalb von Läsionen in engem Zusammenhang mit der klinischen Behinderung, während bei SPMS der EDSS primär mit dem DGM- Volumen assoziiert ist.Während der Zusammenhang zwischen DGM und EDSS in beiden Verlaufsformen besteht, ist dieser bei RRMS mit R1- Werten innerhalb von Läsionen verknüpft, was bei SPMS nicht nachweisbar ist und die Bedeutung neurodegenerativer Prozesse für die klinische Behinderung sowie sekundäre Atrophie unterstreicht. Diese Unterschiede weisen auf eine zunehmende Entkopplung von Läsionspathologie und klinischer Behinderung im Verlauf des MS-Kontinuums hin. Quantitative MRT-Parameter können die klinische Behinderung differenzierter abbilden und verlaufsformspezifische pathophysiologische Unterschiede detektieren.

DGN-WP-498

Können Wearables die Gehbeeinträchtigung bei MS besser erfassen?

Noah Werner[1], Melanie Schütte[2], Ramona Hagler[2], Jan Voth[1], Balazs Danajka[1], Patricia Kirschner[1], Markus Heibel[3], Tjalf Ziemssen[4], Uwe K. Zettl[5], Sven G. Meuth[2], Marc Pawlitzki[1], Lars Masanneck[1,6]
[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [3]Sauerlandklinik Hachen, Hachen, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Neurologie, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland, [6]Hasso-Plattner-Institut, Universität Potsdam, Potsdam, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die unter anderem durch schubförmige Aktivität und eine fortschreitende Behinderungsakkumulation gekennzeichnet ist. Zur Verlaufsbeurteilung gilt die Expanded Disability Status Scale (EDSS) weiterhin als Goldstandard, steht jedoch zunehmend aufgrund ihrer motorzentrierten, nicht-linearen Skalierung in der Kritik. Insbesondere im EDSS-Bereich von 4,0 bis 6,0 stellt die maximale individuelle Gehstrecke einen zentralen Parameter dar. In der klinischen Anwendung basiert die EDSS-Erhebung häufig auf punktuellen Untersuchungen sowie teils ungenauen Patientenschätzungen der Gehfähigkeit. Digitale Gesundheitstechnologien werden daher zunehmend in klinischen Studien eingesetzt und ermöglichen eine kontinuierliche Erfassung körperlicher Aktivität, wie beispielsweise Schrittzahl oder Gehstrecke. Diese bieten das Potenzial, durch longitudinale Alltagsdaten die Limitationen der EDSS zu adressieren und als digitale Biomarker zur Ergänzung etablierter klinischer Scores beizutragen.

Ziele: Ziel der Studie ist die Bewertung von Patientenschätzungen und klinischen Messungen von Gehparametern sowie deren Übereinstimmung mit EDSS-Scores. Darüber hinaus werden digitale, Smartwatch-basierte Messverfahren hinsichtlich ihrer Erfassung von Gehparametern untersucht und mit Patientenschätzungen sowie klinischen Messungen verglichen.

Methoden: In dieser Proof-of-Concept-Studie wurden 16 Patienten mit schubförmig-remittierender MS, die an der Universitätsklinik Düsseldorf und der Sauerlandklinik Hachen behandelt wurden, über einen Zeitraum von sieben Tagen prospektiv überwacht. Im Rahmen von zwei Visiten, zu Studienbeginn (V1) und Studienende (V2), wurde jeweils ein Gehstreckentest durchgeführt. Zur klinischen Einordnung wurde der jeweils aktuellste EDSS-Score herangezogen. Zusätzlich wurden über den gesamten Studienzeitraum, einschließlich des V1-Gehstreckentests, Aktivitätsparameter mittels Smartwatch (ScanWatch, Withings) kontinuierlich aufgezeichnet.

Ergebnisse: Alle 16 Patienten, davon 11 Frauen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 57,5 Jahre (Interquartilabstand [IQR]: 49,25–63,25), der mediane EDSS-Score bei Studieneinschluss lag bei 4,5 (IQR: 3,0–6,0) und die mediane Krankheitsdauer betrug 12,5 Jahre (IQR: 3,5–22,0). Die Analyse des V1-Gehstreckentests zeigte eine moderate Korrelation zwischen den subjektiven Patientenschätzungen der maximalen Gehstrecke und der klinisch gemessenen Gehstrecke (Spearman's $\rho = 0{,}60$). 12 von 16 Patienten wiesen eine EDSS-relevante Fehleinschätzung ihrer maximalen Gehstrecke auf. Die klinisch gemessene Gehstrecke variierte zwischen V1 und V2 mit einer medianen absoluten Differenz von 113,6 m. Die während des V1-Gehstreckentests parallel aufgezeichneten Smartwatch-Daten zu Schrittzahl und Gehstrecke korrelierten stark mit den klinisch gemessenen Werten (Spearman's $\rho = 0{,}83$ für Schritte; $\rho = 0{,}86$ für Distanz). Die im Alltag erhobenen Smartwatch-Parameter der täglichen Gehstrecke und Schrittzahl korrelierten negativ mit den jeweiligen EDSS-Scores (Pearson's $r = -0{,}66$ für Distanz; $r = -0{,}70$ für Schritte).

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienteneinschätzungen der maximalen Gehstrecke bei Patienten mit MS nur eine moderate Übereinstimmung mit der klinisch gemessenen Gehstrecke aufweisen und häufig zu EDSS-relevanten Fehleinschätzungen führen. Zudem unterliegt die klinisch gemessene Gehstrecke relevanten kurzfristigen Schwankungen. Smartwatch-basierte Messungen korrelieren hingegen eng mit klinischen Parametern und ermöglichen eine kontinuierliche Erfassung alltagsnaher Mobilität. Die beobachteten Zusammenhänge sowie die zeitlich dichtere Abbildung der Gehfähigkeit legen nahe, dass digitale, insbesondere intervallbasierte Metriken eine wertvolle Ergänzung klinischer Assessments darstellen und zur präziseren Beurteilung der Krankheitsprogression beitragen könnten.

DGN-WP-513

Regulatorische T-Zellen als Marker mikrostruktureller Gewebsintegrität und klinischer Behinderung bei schubförmiger Multipler Sklerose

Theodoros Ladopoulos[1,2], David Bratek[1], Zainab Abbas[1], Marleen Luisa Münnig[1], Paulina Trendelenburg[1], Emelie Schönauer[1], Barbara Bellenberg[2], Britta Krieger[2], Carsten Lukas[1,2], Ralf Gold[1], Simon Faissner[1], Ruth Schneider[1,2]
[1]Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland,
[2]Institut für Neuroradiologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Regulatorische T-Zellen (Tregs) können Entzündungprozesse im zentralen Nervensystem modulieren, Mikroglia-Aktivierung reduzieren und Remyelinisierung fördern. Bei schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) wurden funktionelle Treg-Defizite beschrieben, jedoch sind Daten zu zirkulierenden Treg-Frequenzen inkonsistent. Hinweise aus progredienten Verlaufsformen sprechen für teilweise erhaltene Treg-Funktion bei sekundär progredienter MS (SPMS) und deuten auf stadienabhängige Unterschiede hin. Quantitative MRT-Studien zeigen, dass mikrostrukturelle Gewebeschäden (z. B. Myelinverlust, Reduktion der Relaxationsraten R1/R2) in Läsionen und normal erscheinender weißer Substanz (NAWM) mit klinischer Behinderung assoziiert sind. Der Zusammenhang zwischen MR-basiert quantifizierter mikrostruktureller Hirnschädigung und peripherer Treg-Regulation ist bislang unklar.
Ziele: Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen peripheren Treg-Frequenzen und quantitativen MRT-Markern der mikrostrukturellen Gewebeschädigung in verschiedenen Hirnregionen bei schubförmiger und progredienter MS mittels multiparametrischer MDME-Sequenz zu untersuchen.
Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen peripheren Treg-Frequenzen und dem Ausmaß mikrostruktureller Gewebeschädigung in unterschiedlichen Hirnkompartimenten, und unterscheiden sich diese Zusammenhänge zwischen RRMS und SPMS?
Methoden: 47 Patient*innen mit RRMS und 65 mit SPMS wurden mittels quantitativer Synthetic-MRT (1,5 T; MDME-Sequenz) untersucht. Als Parameter der NAWM-Integrität wurden Myelinvolumenfraktion (MVF) sowie Relaxationsraten (R1, R2) bestimmt. Läsionen, NAWM, kortikale und tiefe graue Substanz (CGM, DGM) wurden automatisiert mittels SAMSEG auf Basis von 3D-T1-MPRAGE- und 3D-FLAIR-Sequenzen segmentiert. Regionsspezifische Medianwerte quantitativer MRT-Parameter wurden extrahiert; die Berechnung der NAWM-Parameter erfolgte mittels FSL-basierter Pipelines. Periphere mononukleäre Blutzellen wurden isoliert und CD4+CD25+FoxP3+ Tregs mittels Durchflusszytometrie quantifiziert. Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL) wurden mittels Single Molecule Array (Simoa®) bestimmt. Der klinische Behinderungsgrad wurde mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) erfasst. Zusammenhänge wurden mittels Pearson-Korrelation analysiert (Alter als Kovariate).
Ergebnisse: In der RRMS-Gruppe zeigten sich signifikante positive Korrelationen zwischen peripheren Treg-Frequenzen und dem Erhalt der NAWM-Integrität sowie dem Volumen der weißen Substanz (WM-Volumen: $r = 0{,}42$, $p = 0{,}004$; NAWM_MVF: $r = 0{,}53$, $p < 0{,}001$; NAWM_R1: $r = 0{,}52$, $p < 0{,}001$; NAWM_R2: $r = 0{,}39$, $p = 0{,}008$). Zusätzlich korrelierten Treg-Frequenzen invers mit klinischer Behinderung (EDSS: $r=-0{,}33$; $p=0{,}03$) sowie mit sNfL (log_sNfL: $r=-0{,}421$; $p=0{,}004$). Für Läsionen und GM-Volumina (inkl. Kortex und tiefer Grauersubstanz) fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge. In der SPMS-Gruppe zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen Treg-Frequenzen, MRT-Parametern und dem EDSS.
Schlussfolgerungen: Bei schubförmiger MS sind höhere periphere Treg-Frequenzen mit einer besseren mikrostrukturellen Integrität der NAWM sowie geringerer klinischer Behinderung und neuroaxonaler Schädigung assoziiert. Das Fehlen entsprechender Zusammenhänge bei SPMS spricht für stadienabhängige Unterschiede der Immunregulation mit zunehmender Dominanz neurodegenerativer Mechanismen sowie möglicher Erschöpfung regenerativer Kapazitäten im progredienten Krankheitsstadium.

DGN-WP-526

Regionale Unterschiede in der KI-Bereitschaft und -Akzeptanz von Menschen mit Multipler Sklerose in Deutschland

Hernan Inojosa[1], Lars Masanneck[2], Nele von Horsten[1], Iva Gasparovic-Curtini[1], Sven G. Meuth[3], Marc Pawlitzki[2], Tjalf Ziemssen[1]

[1]Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Für die Einführung künstlicher Intelligenz (KI) in die Versorgung der Multiplen Sklerose (MS) ist nicht nur die grundsätzliche Akzeptanz relevant, sondern auch, ob sich patientenseitige Bereitschaft und Nutzungserfahrung regional variieren.

Ziele: Untersuchung von Ost-West-Unterschieden in klinischen Merkmalen, KI-Exposition und KI-bezogenen Versorgungserwartungen bei Menschen mit MS in Deutschland.

Fragestellung: Unterscheiden sich Menschen mit MS in Ost- und Westdeutschland hinsichtlich klinischer Ausgangsmerkmale, Nutzung künstlicher Intelligenz und Akzeptanz konkret versorgungsnaher KI-Anwendungen?.

Methoden: Es wurde eine querschnittliche, webbasierte Befragung von 241 Menschen mit MS durchgeführt. Für 238 Personen war eine regionale Zuordnung anhand der Postleitzahl möglich (Ostdeutschland n=148, Westdeutschland n=90). Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Alter bei Diagnosestellung, Behinderungsgrad (Patient-Determined Disease Steps), Wissen über KI, allgemeine und gesundheitsbezogene Nutzung von KI sowie Einstellungen zu acht Anwendungsbereichen KI in der MS-Versorgung. Gruppenvergleiche erfolgten mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test, je nach Skalenniveau und Verteilung.

Ergebnisse: Ost- und Westdeutschland zeigten sich klinisch und demografisch nur geringe Differenzen. Alter, Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung und Behinderungsgrad waren vergleichbar (alle $p>0,10$); für die Krankheitsdauer zeigte sich lediglich eine Tendenz zu längerer Erkrankungsdauer in Ostdeutschland, ohne statistische Signifikanz (Median 12 vs. 10 Jahre; $p=0,051$). Dagegen zeigten sich deutliche Unterschiede in der KI-Exposition: Eine häufige allgemeine KI-Nutzung (≥1×/Woche) war in Westdeutschland häufiger als in Ostdeutschland (40,0% vs. 25,0%; $p=0,022$), ebenso die häufige gesundheitsbezogene Nutzung (15,6% vs. 6,8%; $p=0,050$).

Die größten regionalen Unterschiede betrafen versorgungsnahe Anwendungen: positive Bewertungen für das Management chronischer Beschwerden lagen bei 71,1% in Westdeutschland versus 44,6% in Ostdeutschland ($p<0,001$), die Präferenz für KI-gestützte MS-Zentren bei 63,3% versus 39,9% ($p<0,001$) und der Wunsch nach einem MS-spezifischen KI-Tool bei 75,6% versus 50,7% ($p<0,001$). Auch die wahrgenommene Potenzialbewertung von KI fiel in Westdeutschland höher aus (74,4% vs. 52,7%; $p=0,001$). Der Akzeptanz-Composite, definiert als Mittelwert aus acht Likert-basierten Items (Skala 1–5), war ebenfalls höher in Westdeutschland (3,65 vs. 3,25; $p<0,001$).

Schlussfolgerungen: Die regionale Variation in der KI-Akzeptanz bei Multipler Sklerose sind weniger durch Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer oder Behinderung assoziiert zu sein als vielmehr durch Unterschiede in KI-Exposition und digitaler Bereitschaft. Besonders ausgeprägt sind diese Unterschiede bei konkret versorgungsnahen Anwendungen. Trotz Limitationen durch webbasierte Rekrutierung und mögliche Selektionsverzerrung sprechen die Daten gegen ein einheitliches Rollout-Konzept und für regional angepasste, niedrigschwellige Implementierungsstrategien.

DGN-WP-530

Altersabhängige Umkehr hippocampaler Netzwerkdynamik und inverse therapeutische Responsivität auf BTK-Inhibition im EAE-Modell

Paul Disse[1,2], Lara-Maria Preuth[1], Fiorella Gomez[1], Valeria Gulyaeva[1], Philipp Albrecht[1], Franz Julius Meier[1], Rajeevan Narayanan Therpurakal[1,2], Sven G. Meuth[2]
[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Neuroinflammation verändert neuronale Netzwerkdynamiken grundlegend. Während hippocampale Hyperexzitabilität ein etabliertes Merkmal im EAE-Modell ist, bleibt unklar, wie Alter und immunmodulatorische Therapien diese Prozesse beeinflussen. Insbesondere ist ungeklärt, ob sich altersabhängig unterschiedliche pathophysiologische Netzwerkzustände ergeben, die das Therapieansprechen bestimmen.
Fragestellung: Unterscheiden sich die Dynamik und Plastizität der hippocampalen Netzwerkhyperexzitabilität zwischen jungen und gealterten EAE-Mäusen grundlegend, und zeigen sich altersabhängige Unterschiede im Ansprechen auf BTK-Inhibition?
Methoden: Hippocampale Netzwerkaktivität wurde mittels HD-MEA in akuten Hirnschnitten junger (8 Wochen) und gealterter (10 Monate) EAE-Mäuse zu definierten Krankheitszeitpunkten (T1, T2) untersucht. Tiere erhielten entweder eine prophylaktische Behandlung ab Immunisierung oder eine akute Behandlung ab Krankheitsbeginn mit einem BTK-Inhibitor. Netzwerkparameter wurden mittels standardisierter, schrittweiser Kalium-Titration und 4-AP-Kontrolle quantifiziert. Ergänzend erfolgten quantitative, morphologische Mikroglia-Rekonstruktionen.
Ergebnisse: Es zeigte sich eine altersabhängige Umkehr der Netzwerkdynamik: Junge EAE-Mäuse entwickelten eine frühe, ausgeprägte Hyperexzitabilität mit signifikant erhöhter Spiking-Rate bei T1 und partieller Rückbildung im Verlauf, was auf eine erhöhte Netzwerkplastizität hindeutet. Demgegenüber zeigten gealterte Tiere eine verzögerte, aber persistierende Netzwerkaktivierung mit eingeschränkter intrinsischer Regulation – konsistent mit einem verminderten Plastizitätspotenzial.
Hinsichtlich der Therapieantwort zeigte sich eine inverse altersabhängige Reaktion: Während junge Tiere unter BTK-Inhibition nur geringe Veränderungen der Netzwerkexzitabilität aufwiesen, kam es bei gealterten Tieren zu einer ausgeprägten und konsistenten Normalisierung der neuronalen Spiking-Aktivität und der Entladungsrate. Mikrogliale Rekonstruktionen zeigten korrespondierende alters- und therapieabhängige Veränderungen der Morphologie und der Prozessokomplexität.
Schlussfolgerung: Das Alter scheint sowohl die intrinsische Plastizität neuroinflammatorischer Netzwerkdysfunktion als auch die therapeutische Responsivität wesentlich zu modulieren. Die Daten legen nahe, dass sich mit zunehmendem Alter ein qualitativ veränderter Netzwerkzustand etabliert, der zwar weniger plastisch, jedoch möglicherweise therapeutisch besser adressierbar ist. Diese Befunde weisen auf grundlegend unterschiedliche altersabhängige pathophysiologische Zustände hin und legen eine altersabhängige Stratifizierung therapeutischer Ansätze im neuroinflammatorischen Kontext nahe.

DGN-WP-537

ARD-100, a Newly Designed Oral Monomethyl Fumarate Prodrug Supporting a Tolerability-Focused, Peak-Sparing Preclinical PK Profile

Hans-Peter Hartung[1], Mark S. Freedman[2], Fred Lublin[3], Daniel Ontaneda[4], Krzysztof Selmaj[5], Patrick Vermersch[6], Heinz Wiendl[7], Mahesh Kandula[8], Subbu Apparsundaram[9]

[1]Department of Neurology, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany and Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, Australia, [2]Division of Neurology, Ottawa Hospital, Ottawa Ontario, Canada, Ottawa, Canada, [3]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, United States, New York, NY, United States, [4]Cleveland Clinic, Cleveland, OH, United States, Cleveland, United States, [5]University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland, Olsztyn, Poland, [6]Université de Lille, Lille, France, Lille, France, [7]Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Universität Freiburg, Freiburg, Germany, [8]Cellix Bio Private Limited, Hyderabad, India, Hyderabad, India, [9]Cellix Biosciences Inc., Newark, NJ, United States, Newark, NJ, United States

Background: Dimethyl fumarate (DMF) is an effective treatment for RRMS, but patients often discontinue or down-titrate therapy due to gastrointestinal adverse events (GI AEs) and flushing, which limit tolerability and adherence. Diroximel fumarate (DRF) was designed to improve GI tolerability while delivering the same active metabolite monomethyl fumarate (MMF) as DMF. In a phase 3 study (EVOLVE-MS-2), it reduced GI AEs and discontinuations compared with DMF, although GI AEs remained frequent. DMF data also showed that a high-fat meal lowers MMF C_{max} by ~40% without reducing AUC, supporting a peak-sparing strategy to improve tolerability. We therefore developed a new compound to lower MMF C_{max} while maintaining a daily AUC. This should reduce peak-related GI intolerance while preserving exposure associated with efficacy.

Objectives: To design ARD-100 and evaluate whether it produces a tolerability-focused, peak-sparing preclinical PK profile versus DMF and DRF.

Methods: To design ARD-100, we linked MMF to eicosapentaenoic acid (EPA) via a glycerin spacer, enabling gradual esterase-mediated cleavage during intestinal transit, thereby delaying MMF release and reducing C_{max}. We assessed plasma MMF PK in male Sprague–Dawley rats. All single oral gavage doses are reported as administered compound (mg/kg), and we selected them to deliver equimolar MMF equivalents.

PK study design: (i) ARD-100 36.3 vs DMF 16.7; (ii) ARD-100 217 or 433 vs DMF 100 or 200; and (iii) DMF 16.7, ARD-100 35 or DRF 30. We also monitored the intact ARD-100 in plasma.

Results: In the first PK study, ARD-100 increased MMF half-life ~5-fold and decreased C_{max} ~5-fold compared with DMF, consistent with extended absorption. At the lower equimolar comparison (ARD-100 217 vs DMF 100 mg/kg), ARD-100 reduced MMF C_{max} by >3-fold and prolonged half-life ~3-fold while maintaining similar AUC. At the higher equimolar comparison (ARD-100 433 vs DMF 200 mg/kg), ARD-100 maintained a lower C_{max}. In the DRF benchmark, DMF produced MMF C_{max} of 2.45 mg/mL, DRF produced 1.75 mg/mL, and ARD-100 produced 1.03 mg/mL; AUC_{0-8} was 2.79, 2.45, and 2.24 mg*h/mL, respectively. We did not detect ARD-100 in plasma across PK studies.

Conclusions: ARD-100 reproducibly lowers MMF C_{max} compared with both DMF and DRF while preserving overall exposure at equimolar dosing, supporting a peak-sparing strategy that may improve tolerability, including GI tolerability, in RRMS.

DGN-YT-53

Intrathekale Kappa-freie Leichtketten als prognostischer Marker der Krankheitsprogression bei Multipler Sklerose

Anselm Allrich[1,2], Anna Damulina[1,2], Emilia Platos[1,2], Maria Martinez-Serrat[1,2], Cansu Tafrali[1,2], Rina Demjaha[1,2], Bettina Heschl[1], Sonja Hochmeister[1], Daniela Pinter[1,3], Michaela Haindl[1], Stefan Ropele[1], Edith Hofer[1,4], Christian Enzinger[1], Michael Khalil[1,2]

[1]Medizinische Universität Graz, LKH-Univ. Klinikum Graz, Klinische Abteilung für Neurologie, Graz, Österreich, [2]Medizinische Universität Graz, LKH-Univ. Klinikum Graz, Forschungseinheit für Biomarker in der Neurologie, Graz, Österreich, [3]Medizinische Universität Graz, LKH-Univ. Klinikum Graz, Forschungseinheit für neuronale Plastizität und Reparatur, Graz, Österreich, [4]Medizinische Universität Graz, LKH-Univ. Klinikum Graz, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Graz, Österreich

Hintergrund und Zielsetzung: Im Liquor cerebrospinalis (CSF) produzierte kappa-freie Leichtketten (κ-FLC) sind quantitative Marker der intrathekalen Immunglobulinsynthese und mittlerweile fester Bestandteil der diagnostischen Kriterien für Multiple Sklerose (MS). Daten zum Zusammenhang zwischen κ-FLC und der langfristigen MS-Progression sind jedoch begrenzt. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine intrathekale κ-FLC-Synthese in frühen Stadien der MS mit der mittel- bis langfristigen Krankheitsprogression assoziiert ist.

Methoden: In diese retrospektive Studie wurden Patienten mit MS sowie Verdacht auf MS eingeschlossen, bei denen zwischen 2006 und 2023 an der Medizinischen Universität Graz Serum- und Liquorproben vorlagen und eine klinische Nachbeobachtung von mindestens einem Jahr nach der Lumbalpunktion erfolgte. κ-FLC wurden mittels turbidimetrischer Analyse am Optilite®-Gerät bestimmt.

Der κ-FLC-Index wurde als Quotient des κ-FLC-Verhältnisses von CSF zu Serum und des Albuminquotienten von CSF zu Serum berechnet. Eine EDSS-Progression wurde definiert als eine Zunahme um 1,5 Punkte bei Ausgangs-EDSS von 0, um 1,0 Punkt bei Ausgangs-EDSS von 1,0 bis 5,5 oder um 0,5 Punkte bei einem Ausgangs-EDSS von über 5,5 und musste nach mindestens 12 Monaten bestätigt werden.

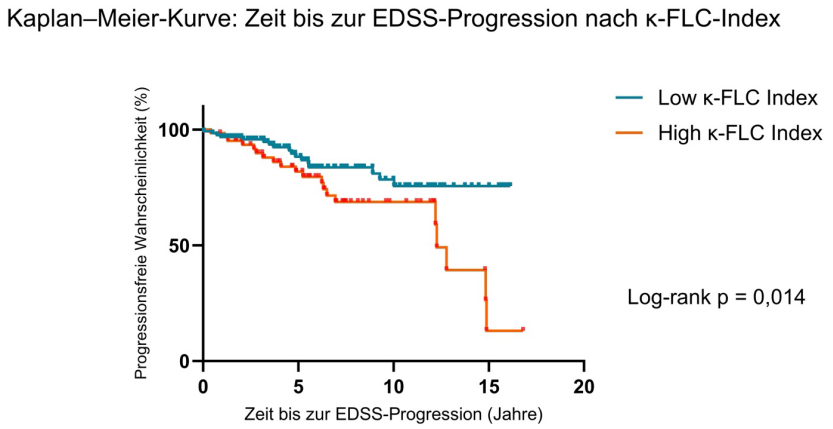


Abbildung 1. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Zeit bis zur EDSS-Progression stratifiziert nach κ-FLC-Tertilen basierend auf dem κ-FLC-Index. Patienten im höchsten κ-FLC-Tertil zeigen im Vergleich zu Patienten in den niedrigeren Tertilen eine signifikant kürzere Zeit bis zur EDSS-Progression (Log-Rank p=0,014).

Ergebnisse: Die Studienkohorte umfasste 186 Patienten (Alter bei Lumbalpunktion 32,9 ± 9,8 Jahre; 65 % weiblich) mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,1 ± 4,5 Jahren. 14 (7,5 %) konvertierten im Verlauf zu einer sekundär progredienten MS (SPMS). Der κ-FLC-Index war bei SPMS-Konvertern höher als bei Nicht-Konvertern (Median: 98,1 [IQR 32,3–190,5] vs. 41,4 [IQR 18,4–97,7]; p = 0,039). In den Zeit-zu-Ereignis-Analysen zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen κ-FLC-Index und der Zeit bis zur SPMS-Konversion. Der mediane EDSS-Wert zur Zeit der Lumbalpunktion (Baseline) betrug 1,0 [IQR 0–1,5], und bei 37 Patienten trat eine EDSS-Progression auf. Der mittlere κ-FLC-Index lag bei 77, und 171 (81 %) Patienten überschritten den Grenzwert von 6,1.
Für weitere Analysen wurden die κ-FLC-Werte in Tertile eingeteilt. Zwischen den Tertilen bestanden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Nachbeobachtungsdauer oder krankheitsmodifizierende Therapien (Disease-Modifying Therapies, DMT). Der Einsatz hochwirksamer Therapien nahm über die Tertile hinweg zu (9,7 %, 25,8 % und 24,2 % im ersten, zweiten bzw. dritten Tertil), ohne statistische Signifikanz (p = 0,121).
In einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse, adjustiert für Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, DMT-Anwendung und Baseline-EDSS, prädizierte das höchste κ-FLC-Tertil unabhängig eine EDSS-Progression (Hazard Ratio 2,27; 95 %-KI 1,18–4,39; p = 0,015). Die Kaplan–Meier-Analyse zeigte eine signifikant kürzere Zeit bis zur EDSS-Progression bei Patienten im höchsten κ-FLC-Tertil (Log-Rank $\chi^2 = 6{,}00$; p = 0,014).
Schlussfolgerungen: Ein erhöhter intrathekaler κ-FLC-Index in frühen Krankheitsstadien war mit einem erhöhten Risiko für eine spätere EDSS-Progression assoziiert und könnte daher als prognostischer Biomarker für die mittel- bis langfristige Krankheitsprogression bei MS dienen. Prospektive Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren.

DGN-YT-64

Menstruationsstörungen unter Cladribin oder Anti-CD20-B-Zelltherapie bei Patientinnen mit Multipler Sklerose

Anna-Lisa Sand[1], Jelena Skuljec[1], Julia Defourny[1], Arif Ataberk Buyukyatikci[1], Ebru Bilir[1], Seda Bilir Esmer[2], Marija M. Janjic[3], Dagny Holle-Lee[4], Mehmet Fatih Yetkin[5], Thomas Skripuletz[6], Christoph Kleinschnitz[7], Refik Pul[8]
[1]Universitätsmedizin Essen, Klinikum für Neurologie, Essen, Deutschland, [2]Optimed Health Group, Çerkezköy/Tekirdağ, Turkey, [3]Institute for Biological Research „Sinisa Stankovic" - National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade, Department of Neurobiology, Belgrade, Serbia, [4]Universitätsmedizin Essen, Klinikum für Neurologie, Westdeutsches Kopfschmerzzentrum/ Schwindelzentrum Essen, Essen, Deutschland, [5]Erciyes University, Department of Neurology, Kayseri, Turkey, [6]Medizinische Hochschule Hannover, Klinikum für Neurologie, Neurologie, Hannover, Deutschland, [7]Uniklinik Essen, Klinikum für Neurologie, Essen, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Essen, Klinikum für Neurologie, MS-Ambulanz, Essen, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) beginnt typischerweise im jungen Erwachsenenalter und betrifft Frauen dreimal häufiger als Männer. Dennoch sind die bisherigen hocheffizienten verlaufsmodifizierenden Therapieoptionen im Hinblick auf die Menstruation und Reproduktionsfähigkeit kaum untersucht. Die neusten Erkenntnisse deuten darauf hin, dass lymphozytenreduzierende Therapie Störungen der Menstruation häufiger hervorrufen könnten als bisher angenommen.
Ziele: Ziel dieser Arbeiten war es die Frequenz und charakteristischen Merkmale von Menstruationsstörungen bei MS-Patientinnen unter Cladribin und Anti-CD20-B-Zell-Therapie zu untersuchen.
Methoden: Monozentrische, retrospektive, Beobachtungsstudie nach Fall-Kontroll-Prinzip einer aktuellen Behandlungskohorte. Eingeschlossen wurden nicht schwangere Frauen zwischen 18-45 Jahre, welche in der Zeit von November 2017 bis März 2025 als MS-Basistherapie Cladribin, Ofatumumab oder Ocrelizumab erhielten. Anhand von Telefoninterviews wurden Daten bezüglich des Menstruationszyklus sowohl vor Therapiestart als auch danach erhoben. In der Kontrollgruppe waren alle Frauen, ohne Menstruationsstörungen. Frauen mit bestehenden Menstruationsstörungen vor dem Therapiestart und abnormalen Blutungen (PALM-COEIN) wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Von den 673 behandelten Patienten, wurden 54 Frauen unter Cladribin und 84 unter Anti-CD20-B-Zell-Therapie eingeschlossen. 44,4% der Frauen unter Cladribintherapie berichteten Menstruationsstörungen, unter Anti-CD20-B-Zell-Therapie waren es 27,4%. Die häufigsten Veränderungen waren stärkere Blutungen (54.2%, bzw. 39,1%) und mehr Dysmenorrhoe (45.8%, bzw. 30,4%). Veränderte Zyklushäufigkeiten wurden von 16,7% in der Cladirbingruppe und 34,8% in der Anti-CD20-B-Zell Kohorte berichtet. Die meisten Veränderungen traten bei Cladribinpatientinnen nach mehr als 12 Monaten und bei den Anti-CD20-B-Zell Patientinnen innerhalb der ersten sechs Monate auf. Es wurden keine schwerwiegenden Ereignisse in der Fortpflanzung beobachtet.
Schlussfolgerung: Bisher gibt es noch keine kausalen Erklärungen für die Veränderung, allerdings scheinen Menstruationsstörungen unter Cladribin und Anti-CD20-B-Zell-Therapie bei Patientinnen mit MS relativ häufig vorzukommen und gleichzeitig übersehene Nebenwirkungen zu sein. Die Häufigsten Veränderungen waren verstärkte Blutungen und Menstruationsschmerzen. Regelmäßige Kontrollen und Beratungen der Menstruationsgesundheit sollten in der klinischen Konsultation erfolgen.

DGN-YT-93

Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Ernährung, Glukoseschwankungen und dem Mikrobiom während und nach Schubereignis bei Multipler Sklerose

Antonia Dammann[1], Anne Ladwig[1], Klara Walz[1], Anna Rösch[1], Christian Ihlefeld[1], Frank Leypoldt[1,2], Corinna Bang[3], Klarissa Hanja Stürner[1]
[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland,
[2]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Institut für Klinische Chemie, Kiel, Deutschland,
[3]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Institut für klinische Molekularbiologie (IKMB), Kiel, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) tritt als häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems oft erstmals im jungen Erwachsenenalter auf und geht vermehrt mit einer gestörten Glukoseregulation sowie mit Veränderungen der Zusammensetzung des Darm- und Mundmikrobioms einher. Beides kann den klinischen Verlauf potenziell beeinflussen.
Ziele: In der SugarMS-Studie untersuchen wir die Zusammenhänge der Glukosevariabilität und des Mikrobioms auf die klinische Entwicklung bei MS Patient:innen nach einem akuten Schub. Ziel ist es, Faktoren zu identifizieren, welche positiv mit mikrobiellen sowie respektive klinischen Parametern der MS assoziiert sind.
Methoden: Die SugarMS Studie ist eine prospektive, monozentrische Studie mit den folgenden Einschlusskriterien: MS Patient:innen im akuten Schub, ohne vorbekannten Diabetes mellitus und EDSS <6.5. Im Zeitraum von 03/2023 bis 08/2025 wurden 50 Patient:innen rekrutiert, von denen 47 die Studie abgeschlossen haben. Vor Beginn der standardmäßigen Kortisonstoßtherapie erhielten die Patient:innen ein CGM-Gerät (Continuous Glucose Monitor; kontinuierliche Echtzeitmessung des interstitiellen Glukosespiegels) zur Erfassung der Glukosevariabilität. Weiterhin wurden orale und fekale Mikrobiomproben asserviert und klinische Tests (EDSS und MSFC) durchgeführt. Diese Messungen wurden nach 3 Monaten wiederholt. Zudem erhielten die Patient:innen einen Lebensstilfragebogen, welcher u.a. die Ernährung in der Woche vor dem Schubereignis abfragte.
Ergebnisse: Die Artenvielfalt des Mikrobioms (Alpha-Diversität, Shannon-Index) zeigt einen Trend zur Zunahme 3 Monate nach dem Schub (oral: p=0,12; fekal: p=0,092). In oralen Abstrichen waren *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Veilonella*, *Rothia* und *Prevotella* die häufigsten Spezies. Im Stuhl waren vor allem *Bacteroides*, *Blautia*, *Alistipes*, *Dialister* und *Streptococcus* abundant. Vor allem potentiell pro-inflammatorische *Haemophilus-Arten* zeigten sich oral nach 3 Monaten deutlich reduziert (-39,8%, p = 0,012) und *Blautia*, welche anti-inflammatorisch wirken können, fanden sich im Stuhl erhöht (+27,3%, p = 0,02).

Mit einer stärkeren Veränderung von *Blautia* korrelierte im Trend auch eine höhere Zeit in optimalen Glukosewerten (TING; time in normal range, p = 0,06; r = 0,4) und eine reduzierte Glukosevarianz (p = 0,05; r = -0,5). Spezies, deren positive Veränderung mit einer besseren Erholung einhergingen, waren *Roseburia* (p = 0.03, r = 0.47) und *Parabacteroides* (p = 0.036, r = 0.46), beides kurzkettige Fettsäuren-produzierende Bakterien, die mit ballaststoffreicher Ernährung assoziiert sind und eine protektive Rolle im intestinalen Milieu spielen.
Schlussfolgerungen: Wir konnten einen Shift von einer eher inflammatorischen zu einer antiinflammatorischen oralen und fäkalen Mikrobiota 3 Monate nach Schub beobachten. Diese Veränderungen gingen ebenfalls mit einer günstigeren Glukosebalance sowie einer besseren Erholung einher. Das Mikrobiom stellt eine potenziell modifizierbare Schnittstelle zwischen Neuroinflammation und Lebensstil dar und könnte als adjuvanter Therapieansatz bei MS relevant werden.

DGN-YT-119

Long-term immunological consequences of repeated intravenous anti-CD20 therapy in multiple sclerosis

Julia Feige[1,2], Tobias Moser[1], Katja Akgün[3], Kerstin Schwenker[1], Wolfgang Hitzl[4,5,6], Tjalf Ziemssen[3], Johann Sellner[1,7,8]
[1]Department of Neurology, Christian Doppler Medical Center, University Hospital Salzburg, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria, [2]Department of Neurology, Kardinal Schwarzenberg Hospital, Schwarzach im Pongau, Austria, [3]Department of Neurology, Multiple Sclerosis Center, Center of Clinical Neuroscience, Carl Gustav Carus University Hospital, Technical University Dresden, Dresden, Germany, [4]Research Management (RM): Biostatistics and Publication of Clinical Studies Team, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria, [5]Department of Ophthalmology and Optometry, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria, [6]Research Program Experimental Ophthalmology and Glaucoma Research, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria, [7]Department of Neurology, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Germany, [8]Department of Neurology, Landesklinikum Mistelbach-Gänserndorf, Mistelbach, Austria

Objective: Intravenous anti-CD20 monoclonal antibodies administered at six-month intervals represent a highly effective therapeutic strategy in multiple sclerosis (MS). In this study, we sought to characterize the longitudinal depletion kinetics of peripheral immune cell subsets following treatment with rituximab (RTX) or ocrelizumab (OCR) in patients with MS.
Methods: We included 15 patients with MS initiating treatment with either RTX (n = 7) or OCR (n = 8). Assessments were conducted at baseline and subsequently every 12 weeks over a follow-up period of up to 15 months. Peripheral blood immune cell subsets were analyzed using multiparametric flow cytometry.
Results: A rapid and sustained reduction in $CD19^+$ B cells was observed after the first anti-CD20 infusion ($p < 0.0001$). In contrast, a significant relative reduction of memory B cells within the B cell compartment became evident only after two treatment cycles (p = 0.005). This shift was accompanied by a proportional expansion of immature (p = 0.04) and naïve B cells (p = 0.004) following the second cycle. Within the T cell compartment, we detected a gradual enrichment of memory T helper (TH) cells, including central memory TH subsets (p = 0.02 and p = 0.008, respectively), alongside a decline in regulatory T cells (Treg) (p = 0.007). B cell associated TH17.1 central memory cells decreased after the second treatment cycle (p = 0.02). No significant differences in depletion kinetics were observed between RTX and OCR.
Interpretation: Detailed immune profiling reveals both immediate and delayed immunological effects of repeated anti-CD20 therapy. Notably, shifts in specific pathogenetically relevant immune cell subsets emerged predominantly after two treatment cycles, warranting further investigation.

Neurogenetik & seltene Erkrankungen

DGN-IN-19

Real-World Survey: Burden in European Adults with NF1 Plexiform Neurofibroma

Ignacio Blanco[1], Nuria Moreno[2], Natalia Male[2], Francesca Gatta[3], Denise Baldock[4], René Rötzer[5], Ayo Adeyemi[6]
[1]Clinical Genetics Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Spain, [2]Alexion Pharma Spain, Barcelona, Spain, [3]Alexion Pharma GmbH, Baar, Switzerland, [4]Adelphi Real World, Bollington, United Kingdom, [5]Added for presenting purposes only | Alexion Pharma Germany GmbH, Munich, Germany, [6]Alexion Pharmaceuticals Inc, Boston, United States

Objectives: With limited data available on burden of disease among adults with neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibroma (NF1-PN), this study aims to provide a comprehensive overview of such impact in adults with NF1-PN in Europe.
Methods: Data were drawn from the Adelphi Real World Disease Specific Programme™, a cross-sectional survey, in which data for adult patients diagnosed with NF1-PN in Germany, Italy, Spain, and the UK (reported by their physicians) were collected retrospectively (June–November 2025). Data on demographics, clinical characteristics, perceived severity, PN specifics (including surgeries) and performance status were collected; analyses were descriptive.
Results: This study included data on 330 patients (Germany, 29%; Italy, 31%, Spain, 24% and the UK, 16%) provided by 74 physicians (neurologists, 34%; dermatologists, 31%; oncologists, 14%; other, 23%). Mean (standard deviation [SD]) patient age was 35.0 (13.7) years, 56% were male, 95% were White and 45% were employed. Physicians considered NF1-PN to be moderate–very severe in 37% of cases, and 65% of patients scored 1–4 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale. Patients had ≥1 PN in the legs (46%), arms (38%), chest (30%), neck (30%) and spine (24%).
Of patients with ≥1 PN in the spine, the largest PN was internal in 84% vs 30% of cases in the legs. Pain (50%) and skin-related disorders (40%) were the most common NF1/NF1-PN-related symptoms. Over half (54%) of patients had undergone NF1-PN-related surgery. For those employed, work was affected in 50%, and 30% reduced their working hours. Patients missed a mean (SD) of 1.7 (3.0) days of work per month due to NF1-PN.
Conclusions: Adults with NF1-PN in selected European countries experienced substantial functional impairment and impacts on their work. These findings provide valuable insights into disease burden, highlighting the humanistic and economic burden for adult patients with NF1-PN in Europe.

DGN-IN-20

KOMET Qualitative Sub-Study: Selumetinib Experiences in Adults with NF1-PN

Angela Swampillai[1], Ignacio Blanco[2], Carolina Barnett-Tapia[3,4], Alexander Lee[5], Angela Mastronuzzi[6], Cordula Matthies[7], Silverio Perotta[8], Eoli Marica[9], Hans Shuhaiber[10], Ayo Adeyemi[11], Gail Doughton[12], Randolph de la Rosa Rodriguez[11], René Rötzer[13], Said Farschtschi[14]

[1]Department of Clinical Oncology, Guy's and St Thomas' Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom, [2]Clinical Genetics Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Spain, [3]Division of Neurology, Department of Medicine, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada, [4]Elisabeth Raab Neurofibromatosis Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Canada, [5]The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom, [6]IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy, [7]University Hospital Würzburg, Department of Neurosurgery, Wuerzburg, Germany, [8]University of Campania Luigi Vanvitelli, Department of Women's and Children's Health and General and Specialized Surgery, Naples, Italy, [9]Fondazione IRCCS Besta, Department of Experimental Neuro-oncology, Milan, Italy, [10]University of Florida Clinical Research Center, Gainesville, United States, [11]Alexion Pharmaceuticals Inc, Boston, United States, [12]AstraZeneca UK Ltd, Cambridge, United Kingdom, [13]Added for presenting purposes only | Alexion Pharma Germany GmbH, Munich, Germany, [14]University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurology, Hamburg, Germany

Objective: To enhance understanding of patient experiences with selumetinib (ARRY-142886, AZD6244; MEK1/2 inhibitor) treatment versus placebo in adults with NF1-PN in KOMET (NCT04924608).

Background: KOMET evaluated efficacy and safety of selumetinib in adults with NF1 and symptomatic, inoperable PN. At study initiation, no approved therapies existed.

Methods: A qualitative interview sub-study was conducted with KOMET participants in Germany, UK, Italy, Spain, Canada and USA. Trained moderators conducted three 1:1 semi-structured interviews via teleconference (February 2022–December 2024). Participants were enrolled in KOMET and consented to the sub-study.

Results: Sub-study participants were aged 18-59 years, 52% were women and 80% White.

At interview 1 (baseline: N=25, n=13 selumetinib; n=12 placebo), main locations of target PNs were head/neck (n=7, 28%) and trunk (n=6, 24%). Most common symptoms were chronic pain (80%), sensitivity/numbness (48%), episodic/spike pain (36%), swelling (32%), and itching (28%). Highest reported impacts were on restricted body movements (56%), exercise (52%), and impact on school/work (44%).

At interview 2 (cycle 12, N=22 [n=12 selumetinib; n=10 placebo]), all except one selumetinib participants reported improvements in symptom and impact burden with noticeable decreases in pain, tingling, PN size, and resulting improvement in sleep and fatigue and body movements, while placebo participants observed no notable changes.

By interview 3 (~20 months post-randomization: N=16, n=8 selumetinib; n=8 crossover [12 cycles placebo + 8 cycles selumetinib]), the observed changes from interview 2 were sustained or further improved for most selumetinib participants. Crossover participants (~8 months on selumetinib post-crossover) reported similar benefits as the selumetinib group participants, including improved sleep, mobility, and a greater ability to engage in physical and social activities.

Conclusions: This study provides insights into the experience of adults with NF1-PN during KOMET, and further demonstrates the positive effect of selumetinib on symptoms by adding to the objective parameters and patient-reported outcomes in the primary analysis publication.

DGN-IN-59

TRITON-PN: Phase-III-Study to Evaluate the Efficacy of Nucresiran in ATTR-PN

Laura Obici[1], Karla Cárdenas-Soto[2], Marcia Waddington-Cruz[3], Violaine Plante[4], Ines Losada[5], Thomas H. Brannagan[6], Julian D Gilmore[7], John L. Berk[8], Juanjuan Li[9], Vincent Lau[9], Alejandra Gonzales-Duarte[10], Katrin Hahn[11]
TRITON-PN principal investigator and presenting on behalf of the Original authors: Katrin Hahn[11]
[1]Amyloidosis Research and Treatment Centre, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, [2]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Tlalpan, Mexico, [3]Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, [4]Neurology - Amyloid Network, CHU Henri Mondor, APHP, University Paris Est - Créteil, Créteil, France, [5]Hospital Universitario Son Llatzer, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears, Palma de Mallorca, Spain, [6]Columbia University, New York, New York, United States, [7]National Amyloidosis Centre, University College London, Royal Free Hospital, London, United Kingdom, [8]Boston University School of Medicine, Boston, United States, [9]Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, United States, [10]NYU School of Medicine, New York, United States, [11]Klinik für Neurologie; Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Background: ATTRv-PN is a progressive, fatal disease caused by misfolded transthyretin depositing as amyloid fibrils in nerves. RNA interference (RNAi) therapeutics like patisiran and vutrisiran, approved to treat ATTRv-PN, suppress hepatic transthyretin production (83% mean reduction at steady state for vutrisiran); however, therapies with greater, more consistent transthyretin reduction may improve outcomes. The pharmacodynamics of third-generation RNAi therapy nucresiran (ALN-TTRsc04) may offer this advantage.
Objectives: Describe the rationale and design of TRITON-PN, a phase 3, global, open-label, randomized study, evaluating the efficacy and safety of nucresiran in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (ATTRv-PN).
Methods: TRITON-PN will enroll ~125 patients with ATTRv-PN. Key inclusion criteria include: age 18–85 years, ATTRv-PN diagnosis with documented pathogenic TTR variant, Neuropathy Impairment Score (NIS) 5–130, Polyneuropathy Disability Score (PND) ≤IIIb, and Karnofsky Performance Status ≥60%. Patients with New York Heart Association Class >II or prior TTR silencer use will be excluded. Patients will be randomized (4:1) to 300 mg subcutaneous nucresiran every 6 months or 25 mg subcutaneous vutrisiran every 3 months.
The historical, external placebo group from the patisiran APOLLO study will serve as the control for the primary and secondary clinical endpoints. The primary endpoint is change from baseline in modified NIS+7 at Month 9.
Secondary endpoints include change from baseline at Months 9 and 18 in Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy Questionnaire and modified body mass index. Rasch-built Overall Disability Scale, 10-meter walk test, and modified NIS+7 will be assessed at Month 18. Serum TTR knockdown will be compared with in-study vutrisiran-treated patients.
Results: The TRITON-PN study design and rationale will be presented.
Conclusions: TRITON-PN will assess the effects of nucresiran on disease-related measures in patients with ATTRv-PN. Nucresiran may provide greater clinical benefits and reduced treatment burden versus current RNAi therapeutics through deeper, more sustained transthyretin knockdown, lower interpatient variability, and less frequent dosing.
Encore presentation: Originally presented at AAN 2026 (American Academy of Neurology), April 18-22, 2026. Chicago, IL

DGN-IN-68

Artificial-intelligence-based screening of electronic health records for the identification of thymidine kinase 2 deficiency

Jama Nateqi[1,2], Kaja Zarakowska[3], Lorenz Grigull[4]
[1]Symptoma GmbH, Data Science Department, Vienna, Austria, [2]Paracelsus Medical University, Department of Internal Medicine, Salzburg, Austria, [3]UCB, Bulle, Switzerland, [4]University Hospital Bonn, Bonn, Germany

Background. Thymidine kinase 2 deficiency (TK2d) is an ultra-rare, autosomal recessive, life-threatening mitochondrial myopathy with low global prevalence. Awareness of TK2d is limited, and there is a lack of published data on genotype–phenotype correlations. The presentation of TK2d is complex and heterogeneous. It can be challenging for patients with TK2d to receive an early and accurate diagnosis: they often experience extensive diagnostic delays, consultations with numerous experts and specialities before diagnosis, and misdiagnoses owing to overlapping clinical features with other neuromuscular and mitochondrial diseases. Introduction of artificial intelligence (AI) algorithms into existing clinical workflows may present an opportunity to screen suspected cases of TK2d to improve the identification and early diagnosis of this ultra-rare disease.
Objectives. To explore whether an AI-based approach can be used to identify potential cases of TK2d via the analysis of electronic health records (EHRs).
Question. Can AI-powered screening tools extract, analyse and detect patterns in anonymized data from EHRs in an appropriate, secure, accurate and meaningful way to support clinician-led differential diagnoses in ultra-rare diseases and shorten the diagnostic odyssey?
Methods. A two-part, proof-of-concept project was conducted to determine whether an AI-based tool (Symptoma) could be used to screen and identify suspected cases of TK2d. In part one (pre-pilot phase), 3000 medical cases were artificially reconstructed for each of the three age-of-TK2d-symptom-onset (AoO) groups (<2 years, 2–12 years and >12 years). These were compared against a subset of standardized control cases sourced from the *British Medical Journal* by using four analyses of increasing stringency to test and refine the tool's detection of TK2d-specific signs and symptoms.
In part two (primary pilot phase), the core technology of the tool was applied to a large database of anonymized real-world patient data, which was extracted from over 2 million EHRs from 520 838 patients seen in Chemnitz Regional Hospital, Germany. Outputs were assessed by two independent, unbiased rare disease experts to determine whether they agreed with the cases flagged as suspicious for TK2d, and if there was valid justification for patient review.
Results. Following all four analyses in the pre-pilot phase, mean sensitivity and accuracy (95% confidence interval) for ranking TK2d in the top 10 differential diagnoses were highest for AoO >12 years (0.97 [0.92–1.00] and 0.99 [0.96–1.00], respectively), followed by AoO <2 years (0.88 [0.80–0.96] and 0.94 [0.90–0.98]) and AoO 2–12 years (0.68 [0.56–0.80] and 0.84 [0.78–0.90]). When applied to real-world EHRs, 466, 174 and 165 cases were flagged as suspicious for TK2d for an AoO <2 years, 2–12 years and >12 years, respectively. Upon review by two independent rare disease experts, all suspected cases of TK2d identified by the AI tool were validated and considered suitable for diagnostic follow-up.
Conclusions. These preliminary findings support the possible integration of AI tools to assist with early screening stages in clinical workflows, helping attending clinicians to identify suspected patients and support a timely differential diagnosis of an ultra-rare disease such as TK2d. Sponsored by UCB.

DGN-IN-192

Wirksamkeit und Sicherheit von Trofinetide zur Behandlung des Rett-Syndroms: Ergebnisse der Phase-III-Pivotstudie LAVENDER

Jeffrey Neul[1], Alan Percy[2], Timothy Benke[3], Elizabeth Berry-Kravis[4], Daniel Glaze[5], Eric Marsh[6], Katie Bishop[7], James Youakim[7]

[1]Vanderbilt Kennedy Center, Nashville, United States, [2]University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States, [3]Children's Hospital of Colorado, Aurora, United States, [4]Rush University Medical Center, Chicago, United States, [5]Texas Children's Hospital, Houston, United States, [6]Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States, [7]Acadia Pharmaceuticals Inc, San Diego, United States

Hintergrund: Das Rett-Syndrom (RTT) ist eine schwerwiegende genetisch bedingte neurologische Entwicklungsstörung, von der hauptsächlich Frauen betroffen sind. Trofinetide ist ein synthetisches Analogon von Glycin-Prolin-Glutamat, einem natürlich vorkommenden Tripeptid, das vom insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) abgespalten wird. Phase-II-Studien zu RTT zeigten einen klinischen Nutzen gegenüber Placebo in von Ärzt*innen und Betreuungspersonen beurteilten Wirksamkeitsmessungen.
Ziel: Hier stellen wir die Ergebnisse von LAVENDER vor, einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie zu Trofinetide bei Mädchen und jungen Frauen mit RTT.
Methoden: Mädchen und Frauen mit RTT im Alter von 5-20 Jahren wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 12 Wochen lang zweimal täglich oral Trofinetide oder Placebo. Zu den Wirksamkeitsendpunkten gehörten der Rett-Syndrom-Verhaltensfragebogen (Rett Syndrome Behavior Questionnaire, RSBQ), eine von Betreuungspersonen durchgeführte Beurteilung der RTT-Kernsymptome (koprimär), die Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)-Skala (koprimär) und der kombinierte Score der Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile™ Infant-Toddler Checklist-Social (CSBS-DP-IT Social) (wichtiger sekundärer Endpunkt).
Ergebnisse: Insgesamt wurden 187 Teilnehmerinnen zu Trofinetide (n = 93) oder Placebo (n = 94) randomisiert. Nach 12 Behandlungswochen zeigte Trofinetide eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in den koprimären sowie dem wichtigen sekundären Endpunkt.
Die mittlere Veränderung der kleinsten Quadrate (least squares mean, LS) von Baseline bis Woche 12 betrug für Trofinetide vs. Placebo im RSBQ -4,9 vs. -1,7 (p=0,0175; Cohens d Effektgröße = 0,37), der mittlere LS CGI-I-Score in Woche 12 betrug 3,5 vs. 3,8 (p=0,0030; Cohens d Effektgröße = 0,47) und die mittlere LS-Veränderung von Baseline bis Woche 12 im CSBS-DP-IT Social Composite Score betrug -0,1 vs. -1,1 (p=0,0064; Cohens d Effektgröße = 0,43).
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 3,2 % der Teilnehmerinnen in der Trofinetide- und der Placebo-Gruppe berichtet. Das häufigste unerwünschte Ereignis in der Trofinetide- und der Placebo-Gruppe war Durchfall (80,6 % bzw. 19,1 %), wobei 98 % aller Fälle einen leichten bis mittelschweren Schweregrad aufwiesen.
Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigte, dass Trofinetide wirksam ist und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei Mädchen und Frauen mit RTT aufweist.

DGN-IN-193

Trofinetide zur Behandlung des Rett-Syndroms: Langzeit-Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse aus den offenen Studien LILAC und LILAC-2

Alan Percy[1], Jeffrey Neul[2], Timothy Benke[3], Elizabeth Berry-Kravis[4], Daniel Glaze[5], Eric Marsh[6], Di An[7], Katie Bishop[7], James Youakim[7]

[1]University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States, [2]Vanderbilt Kennedy Center, Nashville, United States, [3]Children's Hospital of Colorado, Aurora, United States, [4]Rush University Medical Center, Chicago, United States, [5]Texas Children's Hospital, Houston, United States, [6]Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States, [7]Acadia Pharmaceuticals Inc, San Diego, United States

Hintergrund: In der Phase III Studie LAVENDER verbesserte Trofinetide signifikant die Kernsymptome des Rett-Syndroms (RTT) mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Hier berichten wir über die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse der offenen LILAC- und LILAC-2-Verlängerungsstudien von LAVENDER.

Methoden: Frauen mit RTT im Alter von 5-21 Jahren erhielten in LILAC über 40 Wochen zweimal täglich orales Trofinetide. Teilnehmerinnen, die LAVENDER und LILAC abgeschlossen hatten, setzten Trofinetide in LILAC-2, einer 32-monatigen Verlängerungsstudie, fort. Die Sicherheitsbeurteilung umfasste die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE). Die Wirksamkeitsendpunkte umfassten den Rett-Syndrom-Verhaltensfragebogen (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire, RSBQ) und die Skala zur klinischen Gesamteinschätzung - Verbesserung (Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 154 Patientinnen in LILAC aufgenommen. Die häufigsten UE waren Durchfall (74,7 %) und Erbrechen (28,6 %). Die mittlere Veränderung (Standardfehler [SE]) von der LAVENDER-Baseline bis Woche 40 in der LILAC-Studie im RSBQ betrug −7,3 (1,62) bzw. −7,0 (1,61) bei Teilnehmerinnen, die in der LAVENDER-Studie mit Trofinetide bzw. Placebo behandelt wurden.

Die mittleren (SE) CGI-I-Scores im Vergleich zur LILAC-Baseline in Woche 40 betrugen 3,1 (0,11) bzw. 3,2 (0,14) bei Patientinnen, die in der LAVENDER-Studie mit Trofinetide bzw. Placebo behandelt wurden. Ähnliche Sicherheits- und Wirksamkeitstrends wurden bei LILAC-2 beobachtet.

Schlussfolgerungen: Trofinetide verbesserte in LILAC und LILAC-2 weiterhin die RTT-Symptome mit einem Sicherheitsprofil, das mit LAVENDER übereinstimmt.

DGN-IN-201

Real-World Benefits and Tolerability of Trofinetide for the Treatment of Adults with Rett Syndrome: the LOTUS Study

Anna Huber[1], Louise Cosand[2], Ryan Bucco[2]
[1]Acadia Pharmaceuticals (Germany) GmbH, Munich, Germany, [2]Acadia Pharmaceuticals Inc, San Diego, United States

Background: Trofinetide is approved for the treatment of RTT in patients aged ≥2 years in the United States and Canada, and is expected to receive approval for the treatment of the neurobehavioral symptoms of RTT in patients aged ≥5 years in the EU in 2026 . The trofinetide clinical trial program enrolled patients with RTT aged 2-20 years. Adult patients constitute most patients with RTT, yet general neurologists often consider it the domain of pediatric neurologists.
Objectives: To characterize the real-world benefits and tolerability of trofinetide in the treatment of adults with Rett syndrome (RTT) using the results of the LOTUS study.
Methods: LOTUS is an ongoing, prospective study in the U.S. of patients with RTT prescribed trofinetide in real-world clinical practice. Caregivers of patients who are prescribed trofinetide under routine clinical care are eligible to participate. Assessments include the Behavioral Improvement Questionnaire (BIQ), the Quality-of-Life Inventory-Disability (QI-Disability) Questionnaire, and the Gastrointestinal Health Questionnaire. This analysis is focused on adult patients aged 20 years or older. Data are reported to 12 months since the initiation of trofinetide.
Results: Overall, 77 adult patients with RTT, aged 21-60 years, were included in this analysis. The median age (interquartile range) at trofinetide initiation was 28 (24-33) years. The median dose reported at week 1 was 50.3% of the target weight-banded label dose; dosing ranged from 50.0-66.9% of the target weight-banded label dose between week 5 and month 12. Behavioral improvements reported with the BIQ were nonverbal communication (48–58%), alertness (39–58%), and social interaction/connectedness (32–38%) (Figure 1).
Modest improvements in patient quality of life (QoL) were reported. Caregivers reported that adult patients were most likely constipated or voided formed/normal stools. The highest incidence of diarrhea was reported at week 2 of treatment (60.0%); most reports were contained inside the patient's diaper.
Conclusions: The real-world benefits and tolerability of trofinetide in adults with RTT in LOTUS followed similar trends to the overall LOTUS population, with most improvements seen in the domains of communication, alertness, and social interaction.

DGN-WP-60

Familiäre versus nicht-familiäre Moyamoya-Angiopathie in Europa

Tinka Rabea Erdmann[1], Nato Gvatua[2], Jana Becker[2], Roland Veltkamp[2], Steffen Nägel[2], Markus Kraemer[2]
[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [2]Alfried-Krupp Krankenhaus Essen Rüttenscheid, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Moyamoya-Angiopathie ist eine seltene, progrediente stenosierende Erkrankung der intrakraniellen Abschnitte der A. carotis interna sowie proximaler Anteile der A. cerebri media und anterior und führt uni- oder bilateral zu hämodynamischen, embolischen und hämorrhagischen Schlaganfällen. Bei Ostasiaten besteht häufig eine Assoziation mit der RNF213-p.Arg4810Lys-Gen-Variante, während Ätiologie und Vererbung in europäischen Kollektiven weitgehend unklar sind. Die Leitlinien der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) empfehlen ein Verwandtenscreening nur ab mindestens zwei betroffenen Angehörigen ersten Grades oder bei einem betroffenen Zwilling.
Ziele: Ziel der Studie war zu erforschen, ob anhand von einfachen Parametern wie Alter, einseitigem oder beidseitigem Betroffensein der Gefäße oder Erstsymptomatik eine Unterscheidung zwischen familiär und sporadisch erkrankten Patient:innen möglich und zuverlässig ist.
Fragestellung:
1. Unterscheiden sich familiäre und nicht familiäre Fälle im Alter bei Erstdiagnose?
2. Bestehen Unterschiede in Geschlechtsverteilung und Erstsymptomatik?
3. Lassen sich klinische Kriterien ableiten, die ein gezieltes Screening von Angehörigen nur bestimmter Patienten erlauben?
Methoden: In einer retrospektiven Kohorte des europäischen Referenzzentrums für die Moyamoya-Angiopathie (Essen) wurden zunächst alle Patient:innen mit der ICD-Kodierung für Moyamoya identifiziert. Patient:innen mit Moyamoya-like disease und ähnlichen Erkrankung ohne erfüllte Diagnosekriterien wurden von der Analyse ebenso wie diejenigen mit nicht-europäischer Familienzugehörigkeit ausgeschlossen. Patient:innen mit mindestens einem weiteren Angehörigen mit Moyamoya wurden als „familiär" klassifiziert.
Verglichen wurden (a) Indexpersonen mit familiärer Belastung, (b) alle familiär Betroffenen (Index plus Angehörige) vs. (c) Patient:innen ohne familiäre Betroffenheit.
Erfasst wurden das Alter bei Erstdiagnose, das Geschlecht und die klinische Erstmanifestation (ischämischer Schlaganfall, TIA, intrakranielle Blutung, andere). Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels Two-Sample -T-Test (und ANOVA) und für kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Tests (Signifikanzniveau $p < 0,05$).
Ergebnisse: Insgesamt konnten 475 Patient:innen mit der Diagnose Moyamoya identifiziert werden. Von insgesamt 356 Patient:innen mit Erfüllung aller Auswahlkriterien wiesen 47 eine familiäre Betroffenheit auf (21 Indexpersonen, 26 weitere betroffene Angehörige). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug bei den familiären Indexpersonen 35,5 Jahre versus 35,9 Jahre bei den nicht-familiären Fällen ($p = 0,9$). Auch die Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht zwischen familiären und nicht-familiären Patienten (Frauenanteil 71,4 % versus 73,4 %; $p = 0,85$).
Die Erstmanifestation war bei 57,1% der familiären versus 60.4 % der nicht-familiären Patient:innen ein ischämischer Schlaganfall, $p = 0,72$), bei 47,6% eine TIA (versus 31,8%, $p = 0,16$), bei 4,8% eine intrakranielle Blutung (versus 9,4%, $p = 0,6$) und bei 23,81% Kopfschmerzen (versus 40,9%, $p = 0,24$). Bei den Index-Patient:innen waren 66,7% bilateral, in der Vergleichsgruppe 74,1% betroffen ($p = 0,72$). Auch in der Analyse aller familiär Betroffenen ($n = 47$) und nur der mitteleuropäischen Patient:innen nach Ausschluss türkisch-stämmiger Patient:innen in der familiären und Kontrollgruppe ergaben sich keine relevanten Abweichungen ($p > 0,05$).
Schlussfolgerungen: Familiäre Moyamoya-Fälle in diesem europäischen Kollektiv unterscheiden sich weder im Erkrankungsalter noch in der klinischen Erstmanifestation von sporadischen Fällen. Ein breites nicht-invasives Verwandtenscreening mittels Duplexsonographie ist daher in Erwägung zu ziehen.

DGN-WP-70

Von funikulärer Myelose zur seltenen genetischen Erkrankung: Fallbericht einer zerebrotendinösen Xanthomatose (CTX)

Sarah Sauer[1], Dorothea Haas[2], Kornelia Kreiser[3], Jochen H. Weishaupt[1], Tamara Garibashvili[1], Makbule Senel[1]
[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, [2]Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrie I, Sektion für Stoffwechseldiagnostik und Neugeborenenscreening, Im Neuenheimer Feld 669, 69120 Heidelberg, Germany, Heidelberg, Deutschland, [3]Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die zerebrotendinöse Xanthomatose ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung mit einer Prävalenz von 1 : 50 000. Ein Defekt der Sterol-27-Hydroxylase mit folgender Unterbrechung der Gallensäuren-Synthese führt zur Ablagerung von Cholesterin/Cholestanol und degenerativen Prozessen. Bereits im Kindesalter kommt es zu therapieresistenten Diarrhöen und präsenilen Katarakten. Im mittleren Lebensalter treten Xanthome der Sehnen sowie neurologische Symptome auf, insbesondere Ataxie und Pyramidenbahnzeichen. Im weiteren Verlauf kann es zum Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen sowie kognitiver/ psychiatrischer Störungen kommen.
Fallbericht: Die 28-jährige Patientin wurde zur weiteren Abklärung einer seit zwei Jahren schleichend progredienten Paraspastik der Beine bei vermuteter funikulärer Myelose aufgenommen.
Vorgeschichte: Extern bestand der Verdacht auf eine langstreckige Myelonläsion der Hinterstränge bei vermutetem Vitamin-B12-Mangel, der laborchemisch jedoch nie bestätigt wurde. Parietal-Zell-Antikörper waren grenzwertig nachweisbar. Die Gastroskopie mit Histologie ergab keinen Hinweis auf eine atrophe Gastritis. Eine Vitamin-B12-Substitution erfolgte seit einem Jahr ohne Besserung der Symptomatik.
Klinisch-neurologischer Befund: Zustand nach Katarakt-OP beidseits. Rechtsbetonte Paraspastik der Beine mit Fußheberparesen rechtsbetont. Gesteigerte, rechtsbetonte Reflexe mit beidseits kloniformem ASR, unerschöpflichem Fußklonus sowie positivem Babinski-Zeichen. Pallhypästhesie linksbetont bis zu einem Niveau von Th6. Spastisches Gangbild. Oberflächensensibilität regelrecht.
MRT-Diagnostik: Im 1,5-Tesla-MRT war die Myelonläsion nur fraglich nachvollziehbar. Nach Ergänzung einer 3-Tesla-MRT zeigte sich nun deutlicher eine langstreckige, nahezu den gesamten Querschnitt betreffende Hyperintensität des Myelons unter Aussparung von Anteilen der grauen Substanz. Unauffälliges cerebrales MRT.
Labor- und Liquordiagnostik: Es zeigten sich sowohl laborchemisch und liquorchemisch bis auf deutlich erhöhte Neurofilamente und diskreten Folsäuremangel unauffällige Befunde.
Verlauf: Aufgrund der auch in den initialen Bildgebungen nicht sicher nachvollziehbaren Myelonläsion entschieden wir uns für eine genetische Diagnostik mittels Whole-Exome-Sequenzierung. Hierbei zeigte sich eine homozygote Mutation im CYP27A1-Gen. Diese Mutation ist als Ursache der erblichen Stoffwechselerkrankung Zerebrotendinöse Xanthomatose beschrieben. Die klinischen Befunde, die zuvor nicht wegweisende Ausschlussdiagnostik sowie die Vorgeschichte mit präsenilen Katarakten erwiesen sich als hierzu passend. Zusätzlich zeigte sich - pathognomonisch für die Erkrankung - ein erhöhter Cholestanol-Spiegel im Plasma. Xanthome konnten zum aktuellen Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden. Kognitive Einschränkungen bestanden nicht. Es wurde die Diagnose einer zerebrotendinösen Xanthomatose gestellt. Die Hyperintensität des Myelons betont der Hinter- und Seitenstränge ist im Rahmen dieser Erkrankung bei vorwiegend spinalem Phänotyp möglich. Auch die namensgebenden Xanthome können fehlen. Die Patientin wird in unserer Neurogenetik-Sprechstunde zur Durchführung einer Therapie mit Chenodesoxycholsäure (CDCA) angebunden.
Schlussfolgerungen: Nach ausführlicher Aufarbeitung der Vorbefunde erschien ein Vitamin B12-Mangel als Ursache der Symptomatik zunehmend unwahrscheinlich, sodass eine ausführliche Ausschlussdiagnostik einschließlich genetischer Diagnostik bei auffälliger Vorgeschichte mit präsenilen Katarakten erfolgte. Schließlich konnte die Diagnose der seltenen Erkrankung gestellt und die Initiierung der notwendigen Therapie zur Verhinderung eines Fortschreitens der Symptome begonnen werden. Diese Erkrankung stellt somit eine wichtige Differentialdiagnose einer Paraspastik auch bei fehlenden Xanthomen dar.

DGN-WP-87

Oculomotor abnormalities in patients with cerebellar ataxia,neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) reflect midlinecerebellar impairment

Renana Storm[1], Bente Lübbers[2], Max Borsche[2], Emmelie Weiss[1], Astrid Nümann[3], Christos Ganos[4], Norbert Brüggemann[1], Christoph Helmchen[1], Andreas Sprenger[1]

[1]Department of Neurology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Luebeck, Germany, [2]Institute of Neurogenetics, University of Luebeck, Luebeck, Germany, [3]Department of Neurology With Experimental Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany, [4]Edmond J Safra Program in Parkinson's Disease, Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, ON, Toronto, Canada

Background: Biallelic intronic repeat expansions in the RFC1 gene are associated with the **c**erebellar **a**taxia, **n**europathy, and **v**estibular **a**reflexia (bilateral vestibulopathy) **s**yndrome (CANVAS). Oculomotor abnormalities may serve as a state marker exclusively reflecting the midline cerebellar involvement in CANVAS, i.e., independent of the combined disorders affecting the patient's postural control stance and gait.

Objectives: We investigated fast eye movements in CANVAS to broaden the oculomotor phenotype, i.e., saccades, gaze holding function, and initial acceleration of smooth pursuit.

Question: Based on the assumption of vestibule-cerebellar neurodegeneration, we hypothesized to find saccade dysmetria with normal saccade velocity, impaired initial pursuit acceleration and gaze-holding impairment.

Methods: Slow and fast eye movements of 15 CANVAS patients and 14 healthy subjects were compared using a highresolution video-based eye tracker allowing to record visually-guided saccades, gaze-holding function and smooth pursuit paradigms. Scores of cognitive impairment were related to oculomotor performance.

Results: Saccades (latency, metria, velocity) were normal. Small amplitude omnidirectional gaze-holding deficit was found in 70% of patients, with downbeat nystagmus (60%) being more common than upbeat nystagmus (13%). Latency of initial acceleration of smooth pursuit was prolonged and there was severe impairment of smooth pursuit eye movements. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores were lower in patients and correlated with saccade and pursuit latency and initial acceleration. Disease duration and vestibulopathy correlated with no oculomotor abnormalities.

Conclusions: Cerebellar oculomotor dysfunction affected mainly smooth pursuit and gaze holding function at eccentric gaze positions, but it did neither comprise spontaneous nystagmus nor saccade abnormalities. Prolonged latencies in initial pursuit acceleration might be related to the patient's cognitive decline, but normal saccade latencies point to cerebellar oculomotor neurodegeneration.

Smooth pursuit impairment was not related to disease duration and vestibulopathy, contrariwise pursuit impairment became worse with larger functional impairment. Oculomotor abnormalities in CANVAS are in line with midline cerebellar impairment without evidence for extracerebellar (brainstem) brain involvement.

DGN-WP-100

Case-Report: Adulte Alexander-Krankheit – als Differentialdiagnose einer Multiplen Sklerose

Carina Thomas[1], Kurt-Wolfram Sühs[1]
[1]*Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland*

Einleitung: Die adulte Alexander-Krankheit ist eine seltene GFAP-assoziierte Leukodystrophie, die aufgrund ihrer heterogenen Klinik mit zerebellären, bulbären, spinalen und autonomen Symptomen häufig als andere neurodegenerative Erkrankungen oder auch als Multiple Sklerose (MS) fehldiagnostiziert wird.[1] Dies legt nahe, dass die Fallzahlen aktuell deutlich geringer eingeschätzt werden, als sie es tatsächlich sind.[2]
Fallpräsentation: Eine etwa 40 Jahre alte Frau stellte sich in Begleitung ihres Bruders zur elektiven Abklärung einer Verschlechterung einer spastischen Gangstörung und einer progredienten psychomotorischen Verlangsamung vor. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Patientin selbstversorgend und am Rollator mobil. Vorbekannt war eine vor 13 Jahren erstdiagnostizierte sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose unter aktueller Therapie mit Cladribin. Im Verlauf des Aufenthalts kam es zu einem generalisierten Status epilepticus bei ausgeprägter Hyponatriämie von 112 mg/dl, aufgrund dessen die Verlegung an unser Zentrum erfolgte.
Nach intensivmedizinischer Behandlung und Durchbrechung des Status präsentierte die Patientin sich mit deutlichen kognitiven Defiziten, einer proximal und beinbetonten spastischen Tetraparese, sowie Dysphagie und Dysarthrie. Im Verlauf kam es zu einer Besserung der Symptomatik, speziell der kognitiven Defizite. Bildmorphologisch zeigte die MRT T2-Signalanhebungen der oberen Kleinhirnstiele, um den 4. Ventrikel und in den Nuclei dentati beidseits. Spinal zeigte sich eine zervical betonte Atrophie des Myelons, sowie eine leichte T2-Signalanhebung in der ventralen Medulla oblongata und im unteren Zervikalmark.
Die radiologischen Diagnosekriterien waren damit nicht erfüllt und die Morphologie der Läsionen untypisch für eine MS. Laborchemisch zeigten sich neben einer transienten Leberwerterhöhung im Verlauf keine Auffälligkeiten. In den Liquoranalysen zeigte sich, wie auch schon bei früheren Punktionen der Patientin, oligoklonale Banden des Typ 2. Zudem zeigte sich eine intrathekale IgA- und IgM-Synthese.
Eine Untersuchung auf onkoneuronale und Autoimmunencephalitis-assoziierte Antikörper fiel negativ aus. Bei dem Verdacht auf eine Progressive Multifokale Leukencephalopathie wurde eine JC-Virus-PCR durchgeführt, die negativ verblieb. Die weitere Erregerdiagnostik fiel ebenfalls negativ aus. Aus der Vorgeschichte war bekannt, dass die Patientin für ihre MS initial mit Interferon beta behandelt worden war. Bei klinischer Verschlechterung erfolgte die Umstellung auf Natalizumab, welches aufgrund eines darunter erhöhten JC-Antikörperindex abgesetzt wurde.
Es folgte eine Therapie mit Ocrelizumab. Bei erneuter Symptomverschlechterung erfolgte im September 2025 die Umstellung auf Cladribin. Bei insgesamt nicht zu einer Multiplen Sklerose passenden Befunden erfolgte nun eine Genomsequenzierung, die den Nachweis einer Mutation im GFAP-Gen erbrachte, welche den Phänotyp der adulten Alexander-Krankheit verursacht. Die MS-Diagnose wurde somit revidiert und die Diagnose einer adulte Alexander-Krankheit gestellt. Aktuell gibt es für diese Erkrankung keine ursächliche Therapie.
Diskussion: Die adulte Alexander-Krankheit kann einer MS, vor allem in der Anfangsphase der Erkrankung, sehr ähnlich sehen. In diesem Fall hätten die Bildgebung mit Tadpole-Sign und Signalanhebung der Basalganglien, der chronisch fortschreitende Verlauf, sowie das Nicht-Ansprechen auf die immunmodulatorische Therapie bereits früher eine Reevaluation der Diagnose zur Folge haben können.[1, 3]
Fazit: In Fällen wie dem oben beschriebenen sollte frühzeitig eine humangenetische Testung in Erwägung gezogen werden, um Fehldiagnose zu vermeiden, unnötige Therapien zu umgehen und den Betroffenen eine frühzeitige Beratung und Krankheitsbewältigung zu ermöglichen.

DGN-WP-150

Gerätewechsel statt Hämodynamik? Veränderte Darstellung des Ivy-Signs nach 3-Tesla-MRT-Wechsel bei Moyamoya-Angiopathie

Mehrdad Ghamari[1], Dler Sayda[1], Simone Waldt[1], Grit Roelle[1], Markus Kraemer[1]
[1]*Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen, Radiologie, Essen, Deutschland*

Hintergrund: Die Moyamoya-Angiopathie ist eine chronisch progrediente steno-okklusive Erkrankung der terminalen A. carotis interna mit kompensatorischer Ausbildung basaler und leptomeningealer Kollateralgefäße. Zusätzlich können auch die proximalen Abschnitte der A. cerebri anterior und media betroffen sein. Extra-/intrakranielle Bypassoperationen sind ein etabliertes Therapieverfahren, in der Regel unter Anastomosierung der A. temporalis superficialis auf distale Äste der A. cerebri media. Die MRT spielt aufgrund der gleichzeitigen Beurteilbarkeit von Hirnparenchym und Gefäßmorphologie eine zentrale Rolle in Diagnostik und postoperativer Verlaufskontrolle nach Revaskularisation. Hierbei gilt das „Ivy-Sign" als typisches bildmorphologisches Merkmal der Moyamoya-Angiopathie. Es zeigt sich als leptomeningeale Hyperintensität entlang der kortikalen Sulci in FLAIR-Sequenzen und teilweise auch als leptomeningeales Enhancement in kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Sequenzen. Zugrunde liegt die Ausbildung pialer Kollateralgefäße als kompensatorische Reaktion auf die chronische hämodynamische Beeinträchtigung.
In FLAIR-Sequenzen beruht das „helle" Signal auf einer unvollständigen Suppression langsam fließenden Blutes. Das Ivy-Sign kann daher als indirekter Hinweis auf zerebrale Hypoperfusion und Kollateralisation gewertet werden. Nach erfolgreicher Revaskularisation wird ein Rückgang des Ivy-Signs in der Regel als Ausdruck einer verbesserten Perfusion interpretiert.
Ziele: Anhand instruktiver Fallbeispiele soll gezeigt werden, dass Veränderungen des Ivy-Signs nicht nur hämodynamische Ursachen haben, sondern auch durch technische Faktoren wie einen Wechsel des MRT-Systems bei gleicher Feldstärke beeinflusst werden können.
Fragestellungen: Kann ein Wechsel des 3-Tesla-MRT-Systems das Auftreten beziehungsweise die Ausprägung des Ivy-Signs bei Moyamoya-Patient:innen nach Bypassoperation beeinflussen und dadurch zu Fehldeutungen führen?
Methoden: In unserem neurovaskulären Zentrum erfolgte der Wechsel von einem 3-Tesla-MRT-System vom Typ Siemens Magnetom Verio auf ein moderneres Siemens Magnetom Skyrafit. Eingeschlossen wurden Moyamoya-Patient:innen mit angiographisch beziehungsweise duplexsonographisch gesichert gut funktionierendem Bypass, bei denen Verlaufs-MRTs sowohl vor als auch nach dem Gerätewechsel vorlagen. In einer qualitativ-deskriptiven Auswertung wurden die FLAIR-Sequenzen im Hinblick auf Veränderungen des Ivy-Signs beurteilt und mit der Bypassdarstellung sowie dem klinischen Verlauf abgeglichen. Repräsentative Bildbeispiele werden im Poster gezeigt.
Ergebnisse: Bei mehreren Patient:innen zeigte sich nach dem Wechsel auf das neue 3-Tesla-System ein deutlicheres oder erneut sichtbares Ivy-Sign, obwohl angiographisch und duplexsonographisch eine stabile, suffiziente Revaskularisation dokumentiert war und sich weder klinisch noch in der MR-Perfusion Hinweise auf eine Verschlechterung ergaben. Insgesamt sprechen die Bildserien für einen technischen Effekt: Die höhere Auflösung und die veränderte Kontrastcharakteristik des neuen Systems erhöhen offenbar die Sichtbarkeit meningealer Kollateralen, ohne dass dies mit einer tatsächlichen hämodynamischen Verschlechterung gleichzusetzen ist.
Schlussfolgerungen: Das Ivy-Sign ist ein hilfreicher indirekter Marker leptomeningealer Kollateralisation bei Moyamoya-Angiopathie, seine Beurteilung ist jedoch deutlich geräte- und protokollabhängig. Ein Verschwinden oder Wiederauftreten sollte deshalb insbesondere nach Wechsel des MRT-Systems oder der Feldstärke nicht vorschnell als Ausdruck einer hämodynamisch relevanten Veränderung gewertet werden. Verlaufsuntersuchungen sollten möglichst auf identischen Geräten und mit vergleichbaren Protokollen erfolgen. Befunde aus unterschiedlichen Zentren sind entsprechend zurückhaltend zu interpretieren. Eine Bewertung des Ivy-Signs im Sinne einer Befundverschlechterung sollte erst dann erfolgen, wenn sich die Dynamik unter unveränderter Untersuchungstechnik zeigt.

DGN-WP-225

ACTB-assoziiertes Dystonie-Taubheitssyndrom: Therapeutische Wirkung der Tiefenhirnstimulation und neue Einblicke in zytoskelettale Mechanismen

Meret Möller[1,2], Letizia Santinelli[2], Assel Saryyeva[3], Christine Klein[2], Norbert Brüggemann[1,2], Joachim K. Krauss[3], Philip Seibler[2]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Luebeck, Lübeck, Deutschland, [2]Institut für Neurogenetik, Universität Lübeck, Luebeck, Deutschland, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Das Dystonie-Taubheitssyndrom (*dystonia-deafness syndrome*, DDS) ist eine seltene monogene Erkrankung, die durch eine früh einsetzende sensorineurale Hörstörung und eine nachfolgende progrediente Dystonie gekennzeichnet ist. Eine spezifische genetische Ursache stellt die heterozygote *ACTB*-Missense-Variante p.Arg183Trp dar, die über eine *gain-of-function* Mechanismus zu einer Störung des Aktin-Zytoskeletts führt. Therapeutische Optionen sind bislang rein symptomatisch; die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Globus pallidus internus (GPi) zeigt jedoch vielversprechende Effekte bei therapierefraktären Verläufen.

Ziele und Fragestellung: Vorstellung einer Patientin mit schwerem Verlauf eines ACTB-assoziierten Dystonie-Taubheitssyndroms sowie Bewertung des klinischen Effekts der GPi-THS. Identifizierung zellulärer Mechanismen mit Fokus auf zytoskelettale Veränderungen als mögliche pathophysiologische Grundlage der Erkrankung.

Methoden: Fallbeschreibung einer 43-jährigen Patientin mit genetisch bestätigter *ACTB*-Variante (p.Arg183Trp). Die klinische Verlaufsbeurteilung erfolgte mittels der standardisierten Dystonieskala Burske-Fahn-Marsden *Dystonia Rating Scale* (BFMDRS) über zwei Jahre nach der THS-Implantation. Ergänzend wurde eine automatisierte quantitative Analyse des β-Aktin-Filamentnetzwerks in patienteneigenen Fibroblasten mittels ILEE-Algorithmus (*Integrated Localization and Expression Exploration*) durchgeführt und mit einer gesunden Kontrolllinie verglichen.

Ergebnisse: Die Patientin hatte seit der Geburt einen sensorineuralen Hörverlust und entwickelte im Jugendalter eine progrediente generalisierte Dystonie mit ausgeprägter funktioneller Einschränkung und neuropsychiatrischen Begleitsymptomen. Nach bilateraler GPi-THS zeigte sich eine inkomplette Verbesserung der motorischen Symptomatik gemessen anhand der BFMDRS, mit einer Reduktion von 93/120 Punkten zwei Jahre präoperativ auf 45/120 Punkten 1,5 Jahre postoperativ. Ein relevanter Effekt auf die Dysarthrie blieb jedoch aus. Die neuropsychiatrischen Symptome, insbesondere ausgeprägte Panikattacken und depressive Episoden, besserten sich lediglich vorübergehend, kehrten jedoch im Verlauf auf das Ausgangsniveau zurück.

Die Patientin verstarb mit 44 Jahren, infolge sekundärer Komplikationen der Grunderkrankung. Auf zellulärer Ebene fanden sich selektive Veränderungen der β-Aktinfilamentorganisation mit erhöhter Bündeldicke bei gleichzeitig reduzierter Bündelungsfrequenz, während andere Parameter wie Dichte, Verzweigung und Orientierung im Vergleich zu einer gesunden Kontrolllinie unverändert blieben. Die Gesamtmenge an β-Aktin war nicht reduziert, was auf eine funktionelle Störung der Filamentdynamik hinweist.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unterstützen die THS als wirksame Therapieoption, insbesondere um die motorischen Symptome und die somit verbundene Lebensqualität eines schweren therapierefraktären *ACTB*-assoziierten Dystonie-Taubheitssyndroms zu verbessern.

Gleichzeitig liefern die zytoskelettalen Analysen Hinweise auf eine selektive Störung der Aktinfilament-Bündelung als möglichen pathophysiologischen Schlüsselmechanismus der Erkrankung. Diese könnte die neuronale Konnektivität und Funktion beeinträchtigen und damit zur Ausprägung der generalisierten Dystonie beitragen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch noch nicht vollständig verstanden und sollten in zukünftigen Studien, insbesondere in patientenabgeleiteten neuronalen Modellen, weiter untersucht werden.

Wir danken der Patientin und ihrer Familie für die vertrauensvolle und enge Zusammenarbeit.

DGN-WP-231

Perfusion und "Steal"-Phänomen bei Moyamoya-Angiopathie

Dler Sayda[1], Mehrdad Ghamari[1], Grit Roelle[1], Markus Kraemer[1]
[1]Alfried Krupp Krankenhaus, Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Ruhr, Deutschland

Hintergrund: Die MR-Perfusion ermöglicht die Darstellung hämodynamischer Kompromittierungen bei Moyamoya-Angiopathie und zeigt typischerweise Verlängerungen der mittleren Transitzeit (MTT) und der time-to-peak (TTP) in betroffenen vaskulären Territorien. Bei unilateral betroffenen Patient:innen können jedoch auch Perfusionsauffälligkeiten in der kontralateralen, angiographisch unauffälligen Hemisphäre auftreten, deren Interpretation im klinischen Alltag herausfordernd ist.
Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es, anhand ausgewählter Fallbeispiele ein Muster diskreter Perfusionsminderungen in der scheinbar gesunden Hemisphäre bei unilateraler Moyamoya-Angiopathie zu illustrieren und diese Befunde im Sinne eines möglichen hämodynamischen „Steal"-Phänomens zu diskutieren.
Fragestellung: Treten bei unilateraler Moyamoya-Angiopathie Perfusionsverlängerungen auch in der kontralateralen Hemisphäre auf? Normalisieren sich diese Veränderungen nach Revaskularisation der erkrankten Seite?
Methoden: Aus der Perfusionsdatenbank unseres neurovaskulären Zentrums wurden Patient:innen mit unilateralem Moyamoya-Syndrom identifiziert, bei denen eine dynamische Suszeptibilitätskontrast-Perfusions-MRT vor und nach chirurgischer Revaskularisation vorlag. Für ausgewählte Fälle wurden farbcodierte MTT- und TTP-Karten qualitativ ausgewertet und mit Duplexsonographie sowie klinischem Verlauf korreliert. Drei exemplarische Fälle wurden ausgewählt, die das Perfusionsmuster in der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre vor und nach Bypass-Operation besonders anschaulich demonstrieren.
Ergebnisse: In drei erwachsenen Fällen mit unilateralem Moyamoya-Syndrom zeigten sich präoperativ neben deutlich verlängerten Perfusionszeiten im betroffenen Territorium diskrete Verlängerungen von MTT und TTP in der kontralateralen, angiographisch unauffälligen Hemisphäre, vor allem in hochparietalen und hochfrontalen Grenzzonen.
Nach erfolgreicher Revaskularisation der erkrankten Seite kam es zu einer Normalisierung der Perfusionsparameter im operierten Territorium. Gleichzeitig bildeten sich auch die kontralateralen Perfusionsverlängerungen deutlich zurück. Duplexsonographisch fanden sich keine eindeutigen Hinweise auf einen klassischen Steal-Effekt; die beobachtete Konstellation erscheint jedoch hämodynamisch plausibel im Sinne einer Umverteilung zugunsten der hypoperfundierten Seite.
Schlussfolgerungen: MR-Perfusionsstudien bei unilateraler Moyamoya-Angiopathie können subtile Perfusionsverlängerungen auch in der kontralateralen, morphologisch unauffälligen Hemisphäre zeigen, insbesondere in hochparietalen und hochfrontalen Grenzzonen. Diese Befunde können sich nach Revaskularisation der betroffenen Seite zurückbilden. Die Beobachtung sollte daher im Kontext möglicher hämodynamischer Umverteilungsmechanismen interpretiert werden und nicht vorschnell als bilaterale Manifestation der Erkrankung gewertet werden. Das Wissen um dieses Muster kann Neurolog:innen und Neuroradiolog:innen helfen, Perfusionsbefunde korrekt einzuordnen und Therapieentscheidungen nicht auf vermeintlich bilaterale Perfusionsstörungen zu stützen.

DGN-WP-284

Targeting the Subthalamic Nucleus in MEGDEL-Syndrome: A Case-report of a Clinically Effective Intervention for Debilitating Lingual Dyskinesia and Dystonia

Philipp Köberle[1], Florian Lange[1], Philipp Capetian[2], Ghadir Abbas[1], Patrick Fricke[1], Cordula Matthies[1], Jens Volkmann[1], Martin Reich[1,2], Thomas Musacchio[1]

[1]University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany, [2]Neurologische Universitätsklinik Wuerzburg, Wuerzburg, Germany

Background: Mitochondrial diseases exhibit heterogeneous pathophysiologies and phenotypes that, depending on severity, may substantially impair health, development, and quality of life. This heterogeneity makes accurate disease-specific treatment indispensable. This applies in particular to MEGDEL syndrome (associated with mutations in SERAC1): in the largest published patient cohort (n=67), dystonic symptoms were observed in 82% of patients, while 58% exhibited oropharyngeal dyskinesias and protrusion of tongue (Maas et al., 2017). While a prior report documents successful DBS of the globus pallidus internus (GPi) in MEGDEL syndrome Sharma et al. (2021), this report details a therapeutically successful intervention targeting the subthalamic nucleus (STN) for these symptoms.

Case Report: Our patient developed postnatal respiratory adaptation disorder and severe metabolic decompensation, with progressive lactic acidosis and hyperammonemia, suggesting a mitochondrial disorder, which was confirmed by whole-exome sequencing in April 2014 which revealed a pathogenic SERAC1 variant, establishing the diagnosis of MEGDEL syndrome. During childhood, the patient showed global developmental delay. Progressive neurological deterioration ensued, characterized by progressive slowing of movements, axial and proximal weakness, hypotonia, impaired postural control, gait abnormalities, and reduced endurance. MRI demonstrated bilateral signal abnormalities predominantly affecting the peripheral putamen, globus pallidus and, to a lesser extent, the hippocampus, inline previously outlined alterations (Wortmann et al., 2015). From 2023 onward, the patient developed progressive lingual dystonia with involuntary tongue protrusion and caudal flexion, resulting in impaired speech, oral intake, and chronic inflammatory tongue changes. Dysphagia with (pseudo-)hypersalivation was present without evidence of aspiration. Further neurological examination revealed symmetrically brisk deep tendon reflexes, generalized muscle hypotrophy, and thoracic dextroconvex spinal malalignment.

In a multidisciplinary conference (Neurosurgery / Neurology) in March 2025 the STN was determined as the target for DBS implantation. This was due to observed pathological alterations of the GPi and emerging evidence of the STN as an effective target of dystonic symptoms (Butenko et al., 2024).

Stereotactic implantation of deep brain stimulation (DBS) electrodes (Boston Scientific Cartesia, Boston Scientific Vercise Genus R16) was performed subsequently April 23, 2025.

3-Month Clinical Follow-Up: Post-implantation, dyskinesia was markedly reduced. Fast ambulation and even running were feasible. Oral intake in small quantities became possible and the patient gained 5 kg of body weight. Examination revealed pronounced improvement in lingual dystonia in the sense that the tongue could be pulled back completely into the mouth again.

6-Month Clinical Follow-Up: Symptom control remained stable, with an additional 3 kg weight gain. Parents reported substantial improvements in quality of life and sleep. No clinically relevant stimulation-related adverse effects were observed.

Conclusions: MEGDEL syndrome, a rare mitochondrial disorder caused by pathogenic SERAC1 variants, leads to progressive neurodevelopmental impairment and movement disorder such as dystonia and bradykinesia. We report the first therapeutically successful STN-DBS in a corresponding patient. Post-DBS, lingual dyskinesia, dystonia and bradykinesia substantially alleviated, oral intake improved, and body weight increased. Functional gains included ambulation and improved quality of life and sleep, without clinically relevant stimulation-related adverse effects, supporting STN as a viable target for dystonia management in MEGDEL syndrome.

DGN-WP-310

Neurologische und nicht-neurologische Komorbiditäten bei Patient:innen mit systemischer hereditärer und erworbener Transthyretin-Amyloidose

Nane Widell[1,2], Anja Hänselmann[1,2], Julia Kösterke[1,2], Janna Margaretha Siemer[1,2], Annamaria Brioli[2,3], Vega Gödecke[2,4], Jan Hinrich Bräsen[2,5], Johann Bauersachs[1,2], Aiden Haghikia[6], Thomas Skripuletz[2,6], Udo Bavendiek[1,2], Stefan Gingele[2,6]
[1]Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Amyloidosezentrum Niedersachsen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [3]Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [4]Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [5]Institut für Pathologie, Medizinsiche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR) ist eine seltene Multisystemerkrankung, welche durch Transthyretin-Amyloidablagerungen in verschiedenen Geweben und Organen gekennzeichnet ist. Neben der autosomal-dominant vererbten hereditären Form der Erkrankung (ATTRv) existiert auch die altersabhängige, erworbene Wildtyp-Form (ATTRwt), deren Pathophysiologie bisher noch weitgehend ungeklärt ist. Gleichzeitig ist auch das Spektrum an Organmanifestationen durch die systemisch auftretenden Transthyretin-Amyloidablagerungen sowohl bei der hereditären als auch bei der erworbenen Transthyretin-Amyloidose bisher nicht vollständig verstanden. Dies ist insofern von Bedeutung, da die Transthyretin-Amyloidose häufig erst mit mehrjähriger Verzögerung diagnostiziert wird, unter anderem da frühe Krankheitsmanifestationen nicht erkannt werden.
Ziele: Charakterisierung des Komorbiditätsprofils von Patient:innen mit hereditärer und erworbener Transthyretin-Amyloidose.
Fragestellung: Welche neurologischen und nicht-neurologischen Komorbiditäten weisen Patient:innen mit hereditärer und erworbener Transthyretin-Amyloidose auf?
Methoden: Retrospektiv wurde das Komorbiditätsprofil von 176 Patient:innen mit gesicherter systemischer Transthyretin-Amyloidose erfasst, welche sich zwischen 2019 und 2025 im Amyloidosezentrum der MHH vorgestellt hatten. Hierfür wurden Daten zu Komorbiditäten aus dem Krankenhausinformationssystem sowie durch telefonische Kontaktaufnahme mit Hausarztpraxen erhoben. Ebenfalls wurden demographische Daten, Datum der Diagnosestellung der Amyloidose und Daten zur Organmanifestation der Transthyretin-Amyloidose erfasst.
Ergebnisse: 14% (24/176) der eingeschlossenen Patient:innen hatten eine hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) und 86% (152/176) eine Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt). In beiden Gruppen zeigte sich eine männlich dominierte Gechlechtsverteilung (ATTRv: 67% männlich; ATTRwt 92% männlich). Das mittlere Alter der ATTRv-Kohorte war 71,5 Jahre (± 12,2 Jahre, Standardabweichung) gegenüber einem deutlich höheren Alter in der ATTRwt-Kohorte von 83 (± 5,5 Jahre, Standardabweichung). Die Analyse neurologischer Komorbiditäten zeigte Polyneuropathie als die häufigste neurologische Erkrankung sowohl bei ATTRv-Patient:innen (100%) als auch bei ATTRwt (82%). Bei 45,8% der Patient:innen der ATTRv-Gruppe und bei 18,4% der ATTRwt-Patient:innen war die Polyneuropathie bereits vor der Diagnose der ATTR-Amyloidose diagnostiziert worden. Im Median erfolgte die Diagnose der PNP 1,7 Jahre vor der Diagnose der Transthyretin Amyloidose bei der ATTRwt und 1,2 Jahre bei der ATTRv-Amyloidose. Ein Karpaltunnelsyndrom (KTS) lag bei 50% der ATTRv und 67% der ATTRwt-Patient:innen vor und war bei 75% der ATTRv-Patient:innen und 72,5% der ATTRwt-Patient:innen vordiagnostiziert. Dabei lag die initiale KTS-Diagnose im Median 7,3 Jahre vor der Diagnose der Transthyrein-Amyloidose. Einen vorangegangenen Apoplex hatten 14% der ATTRwt-Patient:innen vor Diagnose der Transthyretin-Amyloidose erlitten, im Kontrast zur Gruppe der ATTRv-Patient:innen, bei welchen es zu keinem Apoplex gekommen war. Neurodegenerative Erkrankungen wie Demenz oder ein Parkinson-Syndrom waren bei 8% der hereditären und bei 6% der erworbenen Wildtyp-ATTR-Kohorte diagnostiziert trotz des deutlich höheren Alters in der ATTRwt-Gruppe. Die Auswertung weiterer neurologischer und nicht-neurologischer Komorbiditäten läuft aktuell und wird im Rahmen der Posterpräsentation vorgestellt.

Schlussfolgerungen: Neurologische Komorbiditäten sind häufig bei Patient:innen mit hereditärer und erworbener Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose und treten teilweise schon Jahre vor der Diagnose der systemischen Transthyretin-Amyloidse auf.

DGN-WP-314

Heterozygote SPTAN1-Deletion ursächlich für einen ALS-ähnlichen Phänotyp neuen Typs

Johannes Prudlo[1], Elisabeth Kasper[1], Werner Stenzel[2], Melanie Brugger[3], Matias Wagner[3]
[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Rostock-Greifswald, Standort Rostock, Rostock, Deutschland, [2]Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Berlin, Charité, Berlin, Deutschland, [3]Institut für Humangenetik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

Hintergrund: Das Gen *SPTAN1* (spectrin alpha, non-erythrocytic 1; Genort: 9q34.11) kodiert für Alpha-II-Spektrin, ein ubiquitär exprimiertes, filamentöses Protein. Zusammen mit β-Spektrin-Untereinheiten bildet dieses Tetramere, die eine wichtige Rolle spielen für die Stabilisierung des Zytoskeletts. *SPTAN1*-Mutationen verursachen ein breites Spektrum neurologischer Erkrankungen, darunter epileptische Enzephalopathien, intellektuelle Entwicklungsstörungen, hereditäre distal motorische Neuropathien (HMND11; Beijer 2019), distale Myopathien (De Winter 2025, Van de Vondel 2026) und hereditäre spastische Paraparesen (SPG91; Van de Vondel 2022). Ein Zusammenhang von *SPTAN1*-Varianten zur Amyotrophen Lateralsklerose wurde bisher nicht hergestellt.
Ziele: Beschreibung eines neuen, ALS-ähnlichen, Phänotyps mit bulbärem Beginn Identifizierung genetischer Faktoren, die mit dem Phänotyp assoziiert sind.
Methoden: Beschrieben und mit Videobeispielen belegt wird der Phänotyp von vier betroffenen Geschwistern. Klinisch-neurologische und neuropsychologische Charakterisierung, Elektroneuro-graphie, EMG, TMS, Labor (CK), Liquor (p-NF-H), Atemmuskelfunktion, cMRT, 18F-FDG-PET, Muskelbiopsie: Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie; mitochondriale DNA aus Muskelgewebe. EDTA: Genomsequenzierung; Fibroblasten: RNA-Sequenzierung.
Ergebnisse: Vier von sechs Geschwistern sind auf nahezu identische Weise betroffen (m 66 J. †, w 70 J. †, m 64 J, m 63 J; zwei Geschwister nicht betroffen: m 54 J. †, Kolonkarzinom und gesunde Halbschwester, mütterlicherseits, 76 J.) Erkrankungsbeginn: 4. Dekade; Erkrankungsdauer: 30 Jahre. Bulbärer Beginn, bulbospinales Motoneuron-Syndrom, schlaffe proximale Tetraparese mit Anarthrie, Maskengesicht, Watschelgang. Proximale myatrophe Paresen ohne Faszikulationen; LMNS > UMNS. Pathologisch gesteigerte Muskeleigenreflexe und Nachweis *sicherer* Pyramidenbahnzeichen. Atempumpenschwäche. Diplegia facialis, schwerste Dysarthie/Anarthrie, Dysphagie (keine PEG). Zunge schmal, spitz, tailliert, nicht gefurcht, nicht faszikulierend. Prämorbides intellektuelles Niveau an der unteren Normgrenze, eine Schwester mit Intelligenzminderung. EMG neurogen, Muskelbiopsie neurogen mit Nachweis einiger hochgradig atropher Fasern; vereinzelt ragged-red-fibers.
Elektronenmikroskopie: Kein Hinweis auf Mitochondriopathie. CK (Serum) und p-Nf-H (Liquor) nicht erhöht. Neurographie: F-Wellen-Pathologie; TMS: Verlust der ipsilateralen *Silent period* (gestörte transkallosale Inhibition). Nachweis einer autosomal-dominant vererbten heterozygoten intragenen in-frame Deletion (5,6 kbp) unter Einschluss von Exon 3 und Teilen von Intron 2 und 3 im Gen *SPTAN1* bei allen vier betroffenen Geschwistern. Die mRNA-Sequenzierung aus Fibroblasten zeigt ein Skipping von Exon 3. Einzelgenanalysen: Ausschluss DM1, SMA. Keine Varianten in *C9orf72*, *CHCHD10*, *DCTN1* u.a. ALS-Genen.
Schlussfolgerungen: Die hier vorgestellte Familie erweitert das klinische Spektrum *SPTAN1*-assoziierter Erkrankungen um einen langsam-progredienten, ALS-ähnlichen, Phänotyp mit bulbärem Beginn und jahrzehntelangem Verlauf. Das klinische Bild erinnert an eine Myopathie mit „facies myopathica", proximalem schlaffem Tetrasyndrom bei fehlenden

Faszikulationen. Die schwere bulbäre Symptomatik (Diplegia facialis, Anarthrie, Dysphagie), die proximalen Atrophien, Atempumpen-schwäche, pathologisch gesteigerte Muskeleigenreflexe, und das histopathologisch neurogene Schädigungsmuster sprechen aber für eine neurodegenerative Erkrankung des oberen und des unteren Motoneurons. Hinweise auf eine Myopathie bzw. Mitochondriopathie ergaben sich weder morphologisch, noch genetisch. Die Deletion im *SPTAN1* Gen führt zu einem Verlust von Exon 3 im mRNA-Transkript. Sie kosegregiert mit dem Phänotyp bei allen betroffenen Geschwistern und darf als „wahrscheinlich pathogen" angesehen werden für diesen neuen Typus einer Motoneuronerkrankung.

DGN-WP-336

Metabolische und strukturelle Kleinhirnveränderungen bei episodischer Ataxie Typ 2 im attackenfreien Intervall

Martin Göttlich[1,2], Janina von der Gablentz[3], Andreas Sprenger[2,3,4], Nina Overbeeke[3], Sinem Tunc-Kuecuekkaraca[2,3], Dagmar Timmann-Braun[5], Christoph Helmchen[2,3], Norbert Brüggemann[2,3]
[1]Institut für Medizinische Psychologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [2]Center of Brain, Behavior and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [4]Institut für Psychologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [5]Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die episodische Ataxie Typ 2 (EA2) ist eine seltene genetische zerebelläre Kanalopathie, bei der Patient:innen unter rezidivierenden Episoden mit ausgeprägter Stand- und Gangataxie, Schwindel und Oszillopsien leiden. Zwischen den Attacken fühlen sich die Patient:innen anfangs nicht betroffen, zeigen aber klinisch sehr früh schon zerebelläre Zeichen, die mit der Krankheitsdauer kontinuierlich zunehmen. Der Erkrankung zugrunde liegen pathogene Varianten im *CACNA1A*-Gen, die die Funktion spannungsabhängiger Kalziumkanäle beeinträchtigen. Frühere spektroskopische Hirnuntersuchungen an kleinen EA2-Patientengruppen ergaben Hinweise für eine Alkalose und Veränderungen der Phosphormetabolite im unmedizierten Zustand.
Ziele: Ziel der Studie war es, an einer größeren Kohorte von EA2 Patient:innen den Einfluss der medikamentösen Therapie auf die beschriebenen metabolischen Veränderungen zu untersuchen sowie strukturelle Veränderungen im Kleinhirn zu erfassen.
Methoden: Untersucht wurden 17 EA2 Patient:innen (davon 10 mediziert) sowie 17 hinsichtlich Alter und Geschlecht angeglichene gesunde Kontrollprobanden. Die Untersuchungen erfolgten an einem 3-Tesla-MRT. Für die voxel-basierte Morphometrie (VBM) wurde eine hochaufgelöste MPRAGE-Sequenz erhoben. Die 31P-MR-Spektroskopie wurde eingesetzt, um Konzentrationen von Phosphormetaboliten und den pH-Wert zu bestimmen. Sie erfolgte mittels 31P-3D-Chemical-Shift-Imaging unter Verwendung einer 31P-Spektroskopie-Kopfspule. Zentrale Voxel wurden in der linken und rechten Kleinhirnhemisphäre positioniert; durch eine Neurekonstruktion der Rohdaten konnte zusätzlich ein Voxel im Vermis ausgewertet werden.
Die spektroskopischen Daten wurden mit dem AMARES-Algorithmus analysiert. Die VBM-Analyse wurde mit SPM12 und der CAT12-Toolbox durchgeführt. Zusätzlich wurden Korrelationsanalysen mit folgenden klinischen Parametern durchgeführt: SARA-Score (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia), okulomotorischer Teil des INAS (Inventory of non-ataxia Signs).
Ergebnisse: Die 31P-MR-Spektroskopie ergab in den Kleinhirnhemisphären und im Vermis ein konsistentes Muster: Unbehandelte EA2 Patient:innen zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollproband:innen signifikant höhere Werte für anorganisches Phosphat (iP) und Glycerophosphoethanolamin (GPE); diese Parameter waren bei medikamentös behandelten Patient:innen im Normbereich. Der intrazelluläre pH-Wert war nur bei unmedizierten gegenüber medizierten EA2 Patient:innen nachweisbar erhöht.

Die VBM zeigte eine verminderte graue Substanz in vestibulo-zerebellären Vermisregionen: Vermis VI, Vermis IIIa und Lobulus X. Die graue Substanz wurde mit zunehmender klinischer Beeinträchtigung (SARA) im Vermis VI und Lobulus X geringer. Die Abnahme der grauen Substanz in Lobulus X korrelierte darüber hinaus negativ mit dem okulomotorischen INAS-Score.

Schlussfolgerungen: Unsere Befunde zeigen ausgeprägte metabolische und strukturelle Veränderungen im Kleinhirn von EA2-Patienten. Erhöhte iP-, GPE- und pH-Werte bei unbehandelten Patient:innen sprechen für eine veränderte zelluläre Homöostase. Erhöhtes iP kann als eine Störung des Energiestoffwechsels interpretiert werden. Erhöhte GPE-Werte weisen auf Veränderungen im Membranumsatz oder in der Membranhomöostase hin. Der im Einklang zu Vorarbeiten erhöhte pH-Wert bei unmedizierten Patient:innen könnte mit der Störung spannungsabhängiger Kalziumkanäle und den daraus resultierenden Veränderungen der zellulären Homöostase zusammenhängen. Strukturell zeigt sich, dass die graue Substanz in vestibulären Kleinhirnarealen umso mehr abnimmt, je mehr die Patienten klinisch beeinträchtigt sind (SARA). Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass subtile pathophysiologische Veränderungen auch zwischen den Attacken fortbestehen und durch multimodale MRT-Verfahren erfasst werden können.

DGN-WP-347

Neuropsychiatrische Manifestationen bei primären Mitochondriopathien – eine Analyse der GENOMIT-Kohorte.

Luisa Semmler[1,2,3], Boriana Buechner[4], Marcus Deschauer[1], Holger Prokisch[2,3], Thomas Klopstock[4,5,6], Genomit Consortium[7]

[1]Institut für Neurologie, TUM-Universitätsklinikum, München, Deutschland, [2]Institut für Humangenetik, TUM-Universitätsklinkum, München, Deutschland, [3]Institut für Neurogenomics, Computational Health Center, Helmholtz-Institut, München, Deutschland, [4]Friedrich-Baur-Institut, LMU Klinikum, München, Deutschland, [5]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland, [6]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), München, Deutschland, [7]GENOMIT Consortium, München, Deutschland

Hintergrund: Neuropsychiatrische Manifestationen werden häufig bei Patienten mit primären Mitochondriopathien (PMD) beobachtet. Trotz hoher Prävalenz fehlen Daten aus großen Kohortenstudien zu natürlichem Krankheitsverlauf, Risikofaktoren und entsprechenden Therapien.

Ziele: Unsere Studie hat zum Ziel, die Prävalenzraten der jeweiligen neuropsychiatrischen Manifestationen in einer großen PMD-Kohorte zu bestimmen, Genotyp-Phänotyp Beziehungen zu untersuchen, potenzielle Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, phänotypische Schwere, sozioökonomischer Hintergrund) zu erörtern und die applizierten Therapien systematisch hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheitsprofil zu analysieren.

Methoden: Wir untersuchten insgesamt 1.398 Patienten, deren PMD-Diagnose genetisch gesichert war und die am deutschen Partnerstandort in das internationale GENOMIT-Register eingeschlossen wurden. Die Eintragungen im Register werteten wir nach den im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) gelisteten neuropsychiatrischen Erkrankungen aus. Die statistische Auswertung erfolgte mit R Studio.

Ergebnisse: Die Prävalenz neuropsychiatrischer Erkrankungen war hoch und betraf insgesamt 670 Patienten [47.9%] (n=316 weiblich [47.1%]). Die häufigsten Manifestationen waren Entwicklungsstörungen (n=228), disruptive Verhaltens-, Impulskontroll- und Sozialverhaltensstörungen (n=218), Substanzmissbrauch (n=213), und Depressionen (n=117). PMD-Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wiesen im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Komorbidität häufiger niedrige Bildungsniveaus auf (13 % vs. 7 %, p = 0.03) und erzielten höhere Werte im NMDAS (16 [9–30] vs. 11 [5–21], p <0.0001) sowie auf der SARA-Skala (1 [0–7] vs. 0 [0–4], p <0.0001). Der höchste Anteil neuropsychiatrischer Manifestationen fand sich bei Patienten mit Varianten in PDHA1 und SURF1, den mtDNA-Varianten m.8344A>G und m.8993T>A, multiplen mtDNA-Deletionen sowie einer singulären mtDNA-Deletion und war insgesamt stark Genotyp-abhängig, siehe

Abb.1. Der Beginn neuropsychiatrischer Symptome lag im Durchschnitt bei 4,8 Jahren nach dem Beginn der PMD-Erkrankung. Lediglich 116 Patienten erhielten eine orale Medikation – am häufigsten wurden atypische Antipsychotika (36%), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (35%) und Benzodiazepine (17%) eingesetzt.

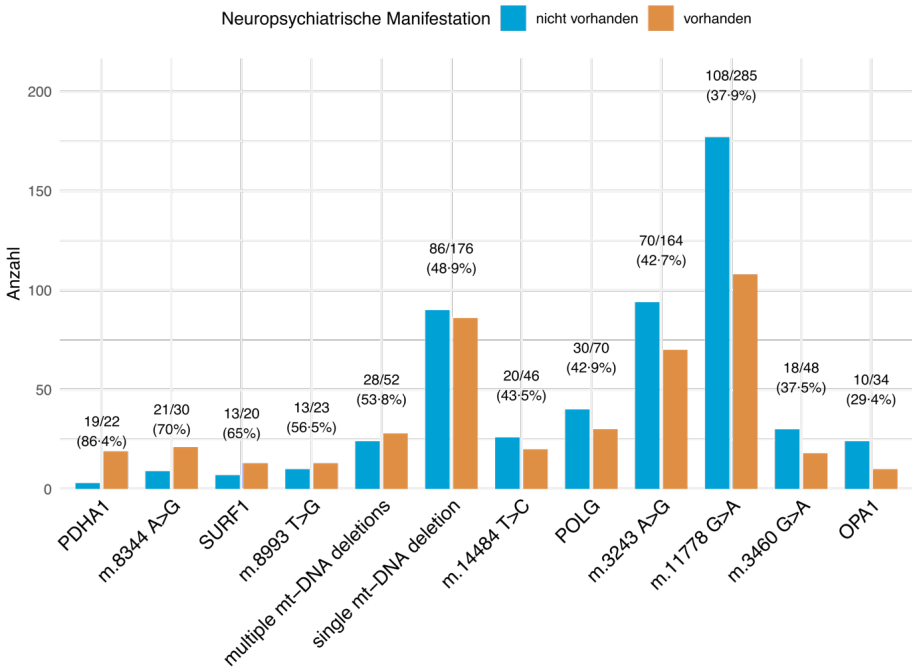


Abb.1: Genotyp-abhängige Prävalenzen der psychiatrischen Manifestationen bei Patienten mit primären Mitochondriopathien (GENOMIT Kohorte, Deutschland).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei nahezu jedem zweiten Patienten mit einer PMD eine neuropsychiatrische Manifestation bzw. Komorbidität besteht. Eine entsprechende Sensibilität im klinischen Alltag sowie eine frühzeitige Diagnose sind essenziell, um Betroffene frühzeitig zu identifizieren und gezielte Therapien anzubieten.

DGN-WP-387

Adults with neurodevelopmental disorder: the significance of genetic diagnostics

Ann-Kathrin Bauer[1], Ruth Janßen[2], Reem Arisha[1], Christina Lißewski[1], Anna Schaffeldt[1], Andreas Niederprüm[1], Kristin Spangenberger[1], Christine Bohlken[1], Johannes Coßmann[1], Alexandra Stock[3], Dominik Forster[3], Martin Reifferscheid[3], Tobias Bartolomaeus[4], Enrique Audain Martinez[1], Amilcar Perez Riverol[1], Laura Mittelstädt[1], Ahmed Refaat[5], G. Christoph Korenke[6], Anne-Karin Kahlert[3], Yvonne Lisa Behrens[1], Gregor Dombrowsky[1], Marc-Phillip Hitz[1], Sietse M. Aukema[1]

[1]Institute of Medical Genetics, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Germany, [2]Medical Care Center for Adults with Intellectual Disabilities and/or Severe Multiple Disabilities (MZEB), Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Oldenburg, Germany, [3]Institut für Immunologie und Genetik Kaiserslautern, Kaiserslautern, Deutschland, [4]MGZ-Medizinisch Genetisches Zentrum, Munich, Deutschland, [5]Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany, [6]Department of Neuropediatrics, University Children's Hospital, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany

Background: In many adults with childhood-onset neurodevelopmental disorders (NDD), the underlying aetiology remains unresolved, largely due to the limited availability of genetic testing during their childhood. The advent of next-generation sequencing (NGS) has markedly improved the accessibility and diagnostic yield of genetic analyses in NDD. Nevertheless, and despite the potential significant implications for clinical management and psychosocial impact, genetic testing is still not routinely performed in adult patients with NDD.

Objectives: In this pilot project, we aim to describe the adult phenotype of childhood-onset syndromes and the genetic spectrum, highlight the implications of genetic testing in adults with NDD and present first results.

Methods: We performed diagnostic genetic testing in adults with childhood-onset NDD who presented either to the Institute of Medical Genetics at the University Hospital Oldenburg or to the Medical Care Center for Adults with Intellectual Disabilities and/or Severe Multiple Disabilities (MZEB) Oldenburg from August 2022 until March 2026. The type and extent of genetic testing depended on the patients' clinical presentation (testing varied by patient) and included exome sequencing, genome sequencing, chromosomal analysis, and testing for Fragile X syndrome. Patient recruitment is ongoing.

Results: Presently, 14 patients (median age 25 years) were seen in one or both outpatient clinics. All presented with intellectual disability. Seven (50%) had epilepsy, eleven (79%) had dysmorphic features and two (14%) showed dystonic movement disorders. A (likely) pathogenic variant was identified in seven patients (50%), a variant of uncertain significance (VUS) in four (29%), and no causative variant could be identified in three patients (21%). Below, we highlight two exemplary cases:

Case 1: a 24-year-old female presented with oromandibular, cervical and limb dystonia beginning at the age of 20 years. Additionally she had neurodevelopmental disorder and focal seizures. Genetic testing identified a pathogenic variant in *ATP1A3* associated with a spectrum that includes dystonia, seizures, neurodevelopmental disorder and alternating hemiplegia.

Case 2: we describe a 24-year-old female with neurodevelopmental- and psychiatric disorder, macrocephaly and megalencephaly in cranial MRI. Genetic testing revealed a pathogenic mosaic *PIK3CA* variant with an allele frequency of 25% in blood, associated with a *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. For further evaluation, we performed whole body MRI revealing hepatomegaly.

Conclusions: We were able to identify a genetic cause in a routine diagnostic setting in 50% of adults with NDD. This high diagnostic yield underscores the importance of genetic testing and re-evaluation in this population. Establishing a genetic diagnosis can provide patients and caregivers with an explanation and enable syndrome-specific medical management, as highlighted by case 2. Furthermore, family members, particularly siblings, can benefit from genetic counselling in the context of family planning. A limitation is the small sample size; therefore, recruitment of adult patients with NDD is ongoing. Additionally, we plan further genetic analyses in a research setting in unsolved cases.

DGN-WP-456

Zerebrale und extrazerebrale Manifestationen einer Moya-Moya-Arteriopathie bei Nachweis einer c.12185G>A, p. (Arg4062Gln) Variante im RNF 213-Gen

Christiane Seidel[1], Denny Popp[2], Rami Abou Jamra[2], Cordula Scherlach[3], Rolf Wachter[4], Johann Pelz[1]
[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, Leipzig, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Die Moya-Moya-Arteriopathie ist eine in der westlichen Bevölkerung selten vorkommende Angiopathie, für die Veränderungen im RNF 213-Gen prädisponieren. Bislang ging man bei der Moya-Moya-Arteriopathie von einer primär zerebrovaskulären Manifestation aus.

Fallbericht: Wir berichten über einen kaukasischen, 52-jährigen Mann, der sich aufgrund einer plötzlich eingetretenen Sehstörung begleitet von Hinterkopfschmerzen in unserer neurologischen Behandlung befand. Anamnestisch waren bereits zuvor rezidivierende Episoden mit einer passageren Hemihypästhesie links und Fallneigung nach links aufgetreten. Klinisch-neurologisch bestand eine homonyme Quadrantenanopsie nach links. Bildgebend wurden ein subakuter Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior rechts sowie hochgradige Kaliberreduktionen im M1- und P2-Segment beidseits nachgewiesen.

In der digitalen Subtraktionsangiographie bestanden Wandunregelmäßigkeiten und Kaliberschwankungen der intrakraniellen Arteria carotis interna und Arteria cerebri media beidseits sowie der Arteria vertebralis und der Arteria cerebri posterior rechts. Zusätzlich wurden kräftige Kollateralen zu den Mediaästen und teils Vermehrung von kleinen korkenzieherartigen Arterien um die zentralen Mediaäste, vereinbar mit einer Vaskulitis, beschrieben. Serologisch und liquordiagnostisch waren hierfür jedoch keine stützenden Befunde zu erheben.

Interessanterweise lieferte die kardiologische Diagnostik im Rahmen der Schlaganfallabklärung bei anamnestisch bereits seit mehreren Jahren bestehender Belastungsdyspnoe eine belastungsinduzierbare Ischämie in der Kardio-MRT. Die invasive Koronardiagnostik erbrachte zugrundeliegend eine schwere 3-Gefäß-KHK mit langstreckigen, hochgradigen Stenosen.

Aufgrund fehlender klassischer vaskulärer Risikofaktoren und einer auffälligen Familienanamnese (Mutter mit Hirninfarkt im 39. Lebensjahr) wurde unter dem Verdacht auf eine genetisch bedingte Arteriopathie eine humangenetische Untersuchung eingeleitet. Diese lieferte sowohl bei dem Patienten als auch bei seiner Mutter den Nachweis einer Variante im RNF 213-Gen (c.12185G>A, p. (Arg4062Gln)) unklarer Signifikanz. In der ostasiatischen Bevölkerung gilt die p.R4810K-Variante des RNF 213-Gens als prädisponierender Risikofaktor für eine Moya-Moya-Erkrankung.

Extrazerebrale Manifestationen wie beispielsweise eine koronare Herzerkrankung oder Nierenarterienstenosen sind bei diesen kasuistisch beschrieben. Für die c.12185G>A, p. (Arg4062Gln) Variante finden sich hingegen in der Literatur bisher nur zerebrovaskuläre Manifestationen [1, 2].

Schlussfolgerung: Insbesondere in Abwesenheit von klassischen kardio-vaskulären Risikofaktoren sollte bei Vorliegen einer schweren koronaren Herzerkrankung bzw. allgemeiner von extrazerebralen Gefäßstenosen die Moya-Moya-Arteriopathie in differentialdiagnostische Überlegungen mit einbezogen werden.

Literatur:

1. Akagawa H, et al. Novel and recurrent *RNF213* variants in Japanese pediatric patients with moyamoya disease. Hum Genome Var. 2018; 5: 17060. doi: 10.1038/hgv.2017.60.

2. Cardoso I, et al. Rare RNF213 variant in adolescent with moyamoya disease. Rev Neurol. 2023; 76: 177-181. doi: 10.33588/rn.7605.2021392.

DGN-WP-458

Schwerer infratentorieller Befall von Hirnstamm und Kleinhirn bei Susac-Syndrom

Benjamin Haverland[1], Kathrin Thies[1], Mareike Hagge[1], Christian Roth[1]
[1]Klinikum Kassel, Klinik für Neurologie, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Das Susac-Syndrom ist eine seltene Erkrankung mit klassischer Trias bestehend aus Enzephalopathie, retinalen Arterienastverschlüssen und sensorineuralem Hörverlust.[1,2] Die Diagnosestellung kann aufgrund häufig unvollständiger klinischer Präsentation schwierig sein. Ein schnelles Erkennen und eine konsequente Therapie sind wichtig, um schwerwiegende Organschäden zu vermeiden.
Fallpräsentation: Ein 39-jähriger Patient stellte sich mit akut aufgetretener Sehminderung auf dem linken Auge in der Notaufnahme vor. Augenärztlich wurde ein Zentralarterienverschluss (ZAV) links gesehen, weitere neurologische Defizite zeigten sich nicht. Die Bildgebung mittels CT und MRT des Kopfes verblieb ohne erklärenden Befund. Im Liquor zeigte sich eine leichte Pleozytose mit 6 Zellen/µl sowie übereinstimmende oligoklonale Banden in Liquor und Serum. Ein Therapieversuch mit 1g Methyprednisolon intravenös führte zu keiner Befundverbesserung.
Weiterhin zeigten sich laborchemisch erhöhte beta2-Glykoprotein-I-Antikörper sowie eine mäßig erhöhte Lupus-Antikoagulanz-Ratio, was zur Verdachtsdiagnose eines Antiphospholipidsyndroms führte. Der Patient wurde nach 10 Tagen mit weiterhin vorhandener Gesichtsfeldeinschränkung des linken Auges mit der Diagnose eines ZAV links mit einer sekundärprophylaktischen Medikation mit ASS und Atorvastatin nach Hause entlassen. Etwa zwei Monate nach Entlassung stellte sich der Patient erneut in der Notaufnahme vor, dieses Mal mit Wesensveränderung, erhöhtem Schlafbedürfnis, beidseitiger Hörminderung und Fieber. Zudem zeigte sich in der Notaufnahme für wenige Minuten eine Aphasie und faziale Mundastschwäche rechts. In der neurokognitiven Testung fanden sich ausgeprägte Defizite mit im Vergleich zur Voruntersuchung im Voraufenthalt deutlich verringerter kognitiver Leistungsfähigkeit.
Eine erneute Lumbalpunktion ergab einen entzündlichen Liquor mit 22 Zellen/µl und massiver Schrankenfunktionsstörung sowie intrathekaler IgG-Synthese. Die Fluoreszeinangiographie zeigte im Vergleich zur Voruntersuchung neu aufgetretene Arterienastverschlüsse, in der auditiven Diagnostik ergab sich eine Hörminderung rechts > links. Im cMRT zeigten sich neu aufgetretene kleinfleckige Veränderungen diffus supra- und infratentoriell mit Akkumulation im Mittelhirn, Hirnstamm und Kleinhirn mit Kontrastmittelaufnahme.
Zunächst bestand der Verdacht auf ein CLIPPERS (chronisch lymphozytäre Inflammation mit pontinem, perivaskulärem Enhancement responsiv auf Steroide) bei passendem MRT-Befund, differentialdiagnostisch wurde bei typischem ophthalmologischem und auditivem Befund ein Susac-Syndrom bedacht. Ein rasches Ansprechen der Symptomatik auf eine Methylprednisolon-Stoßtherapie über 5 Tage sowie 4 Zyklen Plasmaseperation erschien passend zu beiden Erkrankungen.
Zur Diagnosesicherung bei langfristiger therapeutischer Konsequenz erfolgte eine Kleinhirnbiopsie. Hier ergaben sich keine vaskulitischen Gefäßveränderungen, jedoch multiple kleine nekrotische Areale im Kleinhirnkortex, gut vereinbar mit einer Endotheliopathie im Sinne eines Susac-Syndroms. Somit wurde durch Erfüllung der Trias aus Enzephalopathie, retinalen Arterienastverschlüssen und sensorineuraler Hörminderung trotz nicht-typischem MRT-Befund die Diagnose eines Susac-Syndroms gestellt. Der Patient konnte mit wesentlich gebesserter Symptomatik mit leichter Hörminderung auf dem rechten Ohr und Visusminderung auf dem linken Auge mit einem Prednisolon-Ausschleichschema entlassen werden. In der MRT-Verlaufsuntersuchung nach zwei Wochen zeigte sich eine deutliche Regredienz der entzündlichen MRT-Läsionen.
Zusammenfassung: Das Susac-Syndrom stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Typisch sind MR-moprhologisch snowball like lesions im Balken. Diese zeigte unser Patient nur vereinzelt, hier war ein massiver Befall des Hirnstammes und des Kleinhirnes führend. Typisch für das Susac-Syndrom waren hingegen die zunehmenden Teilastverschlüsse der Zentralarterien und eine Hörminderung beidseits. Eine Hirnbiopsie stützte die Verdachtsdiagnose eines Susac-Syndroms. Die Seltenheit der Erkrankung in Kombination mit häufig primär unvollständigem Auftreten der klassischen Trias erschwert die Diagnosestellung bei dieser in den meisten Fällen gut behandelbaren Erkrankung.

Referenzen
1. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1287-1295. doi:10.1136/jnnp-2016-314295
2. Marrodan M, Fiol MP, Correale J. Susac syndrome: challenges in the diagnosis and treatment. *Brain J Neurol*. 2022;145(3):858-871. doi:10.1093/brain/awab476

DGN-WP-475

Neues Erkrankungsgen erhärtet die Rolle der Zellkernhülle bei der Entstehung von Motoneuronerkrankungen

Maike Dohrn[1], Danique Beijer[2], Millie Rogers[3], Amelie Blum[1], Jonathan de Winter[4], Michaela Auer-Grumbach[5], Marina Kennerson[6], Nazlı A Başak[7], Julia Dallman[3], Wolfram Antonin[8], Stephan Züchner[9]
[1]Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland, [2]Uniklinik RWTH Aachen, Zentrum für Humangenetik und Genommedizin, Aachen, Deutschland, [3]University of Miami, Department of Biology, Miami, United States, [4]University of Antwerp, Department of Neurology, Antwerpen, Belgium, [5]Universität Wien, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Wien, Österreich, [6]Northcott Neuroscience Laboratory, ANZAC Research Institute, Sydney, Australia, [7]Koc University, Translational Medicine Research Center- NDAL, Istanbul, Turkey, [8]Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Molekulare Zellbiologie und Biochemie, Aachen, Deutschland, [9]University of Miami, Hussman Institute for Human Genomics, Miller School of Medicine, Miami, United States

Hintergrund: Motoneuronerkrankungen sind ursächlich weitgehend unverstanden. Wir beschreiben hier ein neues Mendel'sches Erkrankungsgen, das bei Vorliegen pathogener Veränderungen mit einer langsam fortschreitenden, lower motor neuron-predominant Axonopathie assoziiert ist, die sowohl mit autosomal dominantem als auch mit autosomal rezessivem Erbgang auftreten kann. Diese Arbeit unterstreicht die Relevanz der Zellkernhülle im Kontext mit Motoneuronerkrankungen.
Ziele: Etablierung eines neuen Gen-Erkrankungsverhältnisses, Ursachenverständnis von Motoneuronerkrankungen mit Fokus auf die Zellkernhülle
Fragestellung: Was sind die genetischen Ursachen von Motoneuronerkrankungen? Welche Rolle spielt die Zellkernhülle in der Pathophysiologie?
Methoden: Next-generation sequencing, neurologische Untersuchungen und Elektrophysiologie, Zellkulturmodelle, Massenspektrometrie, Co-Immunopräzipitation, Immunzytochemie, siRNA-mediierter Knock down, CRISPR-Cas9-mediierter Knock out, Zebrafisch-Modell
Ergebnisse: Über das globale GENESIS-Netzwerk identifizierten wir 10 Familien, die pathogene Varianten in FAM169A tragen. Insgesamt identifizierten wir sieben loss-of-function Varianten, die de novo auftraten oder mit autosomal-dominantem Erbgang segregierten. Drei weitere Familien wiesen homozygote Missense-Mutationen auf, von denen eine rekurrent ist. Die Patienten (n = 19) zeigten fortgeschrittene Muskelschwäche und Atrophien mit langsam fortschreitendem Verlauf, der von den distalen zu den proximalen Muskeln der unteren und oberen Extremitäten überging. 45% der Patienten mit loss-of-function Varianten zeigten klinische Zeichen einer Beteiligung des ersten Motoneurons. Eine sensible Beteiligung war nicht typisch, ebenso wenig bulbäre oder respiratorische Symptome. Das Erstmanifestationsalter war bei AR-Patienten (15 ± 5,6 Jahre; n = 5) signifikant früher als bei AD-Patienten (30,5 ± 14,0 Jahre; n = 14).
Neurographien ergaben bei allen untersuchten Patienten eine axonale motorische Neuropathie. Im EMG fanden sich führend chronisch neurogene Umbauzeichen, auf mehreren Segmentebenen aber auch reproduzierbar fortlaufende Denervierung. FAM169A/SLAP75 wird in iPSC-derived Motoneuronen von gesunden Kontrollpersonen exprimiert. FAM169A/SLAP75 ist in der Zellkernhülle lokalisiert. In HEK-Zellen, transfiziert mit einem FLAG-markierten FAM169A/SLAP75-Konstrukt, beobachteten wir signifikante Interaktionen mit zuvor beschriebenen Krankheitsgenen/-proteinen wie LMNA und

NUP50, was wir durch Co-Immunpräzipitation und Immunzytochemie bestätigten. Nach siRNA-vermitteltem Knockdown aller drei Lamin-Proteine wurde FAM169A/SLAP75 nicht mehr an die Kernhülle rekrutiert. Wir identifizierten eine Oligomerisierungsdomäne, was darauf hindeutet, dass SLAP75 als Dimer fungiert. Bei Zebrafischen mit FAM169Ab-F0-Knockout (Mosaik) beobachteten wir eine abnormale Morphologie der Motoneurone und eine beeinträchtigte Fortbewegung.
Schlussfolgerungen: FAM169A ist ein neues Mendel'sches Erkrankungsgen, das für die Ausprägung einer langsam fortschreitenden Erkrankung vorwiegend, aber nicht ausschließlich zweiter Motoneurone verantwortlich ist.

DGN-WP-483

Serum p-tau181 and p-tau217 levels in adolescents and adults with 5q spinal muscular atrophy

Caroline Stapf[1], Zeljko Uzelac[2], Louise Iterbeke[3], Arthur Guthknecht[1], Lorenzo Barba[1], David Strube[1], Anna Kölsch[1], Kathleen Kleeberg[1], Thomas Kendzierski[1], Steffen Nägel[4], Andreas Roos[5], Petra Steinacker[1], Samir Abu Rumeileh[1], Kristl G. Claeys[3], Jochen H. Weishaupt[2], Alexander Mensch[1], Markus Otto[1]
[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, [3]Department of Neurology, KU Leuven, Leuven, Belgium, [4]Klinik für Neurologie, Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid, Essen, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Deprtment of Neurpediatrics, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Background: Reliable blood biomarkers for adolescent and adult 5q spinal muscular atrophy (SMA) are lacking, particularly for longitudinal disease monitoring. Phosphorylated tau (p-tau) has emerged as a potential biomarker in motor neuron diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, its role in slowly progressive primarily adult SMA remains unclear.
Objectives: To investigate serum p-tau181 and p-tau217 levels in adolescent and adult SMA and evaluate their longitudinal dynamics and associations with clinical parameters.
Question: Do serum p-tau181 and p-tau217 reflect disease severity and longitudinal progression in 5q SMA?
Methods: In this retrospective, longitudinal, multicentre study, serum p-tau181 and p-tau217 were assessed in predominantly SMA types III and IV patients at baseline (n=62) and during treatment with nusinersen or risdiplam. Biomarker levels were compared with disease controls (n=31), Alzheimer's disease (n=31), and ALS (n=31). Associations with motor function scores (HFMSE, RULM, MFM32), respiratory parameters, creatine kinase (CK), and neurofilament light chain (NfL) were analysed.
Results: At baseline, serum p-tau181 levels were significantly elevated in SMA compared with disease controls, but lower than in Alzheimer's disease and ALS. In longitudinal paired analysis (n=56), p-tau181 levels decreased significantly, whereas p-tau217 showed no significant change over time.
Both p-tau isoforms were positively associated with higher motor function scores, higher functional status, respiratory capacity, and CK levels (all FDR-adjusted $p<0.001$). Disease duration was inversely associated with both biomarkers. No association with NfL was observed. Exploratory analyses suggested that higher baseline p-tau181 levels were significantly associated with greater subsequent decline in HFMSE, although overall models for ΔHFMSE did not reach statistical significance.
Conclusions: In slowly progressive SMA, serum p-tau181 and p-tau217 may reflect early disease-related muscle turnover but declines over time with decreasing muscle mass. Blood p-tau181 in particular may represent a biomarker of active denervation. Its association with motor performance, longitudinal changes and higher baseline levels indicating greater subsequent decline suggest potential utility for monitoring disease progression and identifying patients at risk of functional decline. Further longitudinal studies are needed to validate these findings, its clinical applicability and predictive value in SMA.

DGN-YT-17

Sialidosis Type 1 - a N=1 study of a novel treatment approach with Acetylleucine

Finn Krauß[1], Marc-Philipp Bergmann[1], Wolfgang H. Oertel[1], Susanne Knake[1]
[1]*University Hospital Marburg, Department of Neurology, Marburg, Germany*

Background*:* Sialidosis Type 1 is a rare, late onset hereditary neurodegenerative lysosomal storage disorder. With incidences between 1:250,000 to 1:2,000,000 live births, it is likely underdiagnosed in the general population.[1]
Also known as cherry red spot myoclonus syndrome, this neuramidase deficiency causes ataxia, myoclonus, visual impairment and seizure, leading to severe limitiations in mobility and life quality.[1]
While trials with adeno-associated-virus based therapies and treatment attempts with betaine supplementation have shown promise in mice, only palliative therapy strategies are currently available.[2,3]
Even though the affected enzyme differs, there are noticeable parallels in the clinical presentation to Nieman Pick Type C (NPC), a more common hereditary lysosomal storage disorder. Both diseases result in visual impairment, ataxia, dysarthria, seizure and hepatosplenomegaly.[4,5]
Since 2024, N-Acetly-L-Leucine (NALL) is approved for treatment of NPC. Bremova-Ertl et al. reported a low risk profile, in addition to high trial adherence.[6]
Objectives: This Case Report details and evaluates the first published individual treatment trial of Sialidosis Type 1 with NALL.
Case Presentation: A 24 year old male presents with daily myoclonia and weekly bilateral-tonic-colonic seizures. The Sialidosis Type 1 diagnosis was established four years after symptom onset. Clinical findings characterize left dominant tetraataxia, dysphonia, secondary N. opticus atrophy with cherry red macular spot. A Video-EEG-Monitoring found multiple generalized epileptiform discharges and various epileptic myocloni. The supplementation of Valproic acid to the previous antiseizure regimen of Leviteracetam and Perampanel reduced myocloni significantly.
On trial entry, the patient reports significant restrictions in daily life, necessitating frequent assistance to accomplish everyday tasks. The patient is wheelchair bound since 2024, only being able to walk short distances with assistance and difficulty.
Methods: This trial utilizes an open label design. After a two week baseline period, the patient undergoes a twelve week treatment period, taking four grams NALL daily. This is followed by a twelve week wash-out phase.
Quantification of treatment efficacy will be evaluated using an interviewer rated scale for the assessment and rating of ataxias (SARA), spinocerebellar ataxia function Index (SCAFI) and general clinical impression (GIC). Additionally, patient rated quality of life scale (QOLS), generic assessment of side effects (GASE-P), general clinical impression (PGIC) are utilized. Given ongoing antiseizure treatment, seizure frequency will be monitored and evaluated. Regular checkups and follow-up appointments are performed to assure patient safety.
Results: Initial results indicate favorable development of scored metrics. Trials are still ongoing at the time of writing, prohibiting final evaluation. At time of the meeting, we will have 6-months follow-up.
Discussion: Even considering these limitations, this N=1trial will demonstrate the effect of NALL treatment in Sialidosis Type 1.

References:

1. Caciotti A, et al. Type I sialidosis, a normosomatic lysosomal disease, in the differential diagnosis of late-onset ataxia and myoclonus: An overview. Mol Genet Metab. 2020;129(2):47-58. doi:10.1016/j.ymgme.2019.09.005
2. Hwu, WL., *et al.* Gene therapy corrects the neurological deficits of mice with sialidosis. *Gene Ther* **31**, 263–272 (2024). https://doi.org/10.1038/s41434-024-00443-3
3. Mosca R, et al. Conventional and Unconventional Therapeutic Strategies for Sialidosis Type I. J Clin Med. 2020;9(3). doi:10.3390/jcm9030695
4. Mengel E, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:166. doi:10.1186/1750-1172-8-166

5. Ding Y, et. al. Two cases of type I sialidosis and a literature review. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):440. doi:10.1186/s13023-024-03431-3
6. Bremova-Ertl T, et al. Trial of N-Acetyl-l-Leucine in Niemann-Pick Disease Type C. N Engl J Med. 2024;390(5):421-431. doi:10.1056/nejmoa2310151

DGN-YT-33

Mehr als eine neuromuskuläre Erkrankung? Multizentrische Analyse von Liquorbefunden und explorative Biomarkeranalyse bei Myasthenia gravis

Nils Julius Schwaberow[1], Franz Felix Konen[1], Lina Marie Albers[1], Erda Bucak[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Sandra Nay[1], Lea Grote-Levi[1], Menekse Oeztuerk[2], Paula Quint[2], Stefanie Glaubitz[3], Paolo Doksani[4], Felix Kohle[5], Charlotte Schubert[6], Thees Marten Wermann[7], Deborah Katharina Erhart[8], Thomas Duning[7], Jana Zschüntzsch[3], Michael Schroeter[5], Hayrettin Tumani[8], Andreas Meisel[4], Manuel Alexander Friese[6], Tobias Ruck[2], Thomas Skripuletz[1]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland, [2]BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Neurologische Klinik, Bochum, Deutschland, [3]Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland, [4]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland, [6]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg, Hamburg, Deutschland, [7]Klinikum Bremen-Ost, Klinik für Neurologie, Bremen, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Myasthenia gravis ist eine autoantikörpervermittelte Erkrankung der neuromuskulären Endplatte mit definiertem pathophysiologischem Mechanismus. Die Diagnosestellung stützt sich in der Regel auf die klinische Symptomatik und begleitende objektivierbare Befunde wie serologische Antikörpernachweise, elektrophysiologische Befunde (Dekrement) oder das Ansprechen auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Dennoch finden sich in der Literatur wiederholt Berichte über Liquoruntersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis, wobei die zugrundeliegenden Indikationen häufig nicht eindeutig nachvollziehbar sind. In bisherigen Studien wurden bei bis zu 50% der untersuchten Patientinnen und Patienten auffällige Liquorbefunde beschrieben. Die vorhandene Datenlage basiert jedoch überwiegend auf kleinen, heterogenen Kohorten und erlaubt bislang keine belastbaren Aussagen zur klinischen Relevanz dieser Befunde.
Ziele: Ziel der Studie ist die systematische Charakterisierung von Liquorroutinebefunden bei Myasthenia gravis sowie die Analyse von Indikationen zur Liquordiagnostik. Zusätzlich sollen neue Biomarker im Liquor explorativ untersucht werden.
Fragestellung: Welche Liquorveränderungen treten bei Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis auf? Welche klinischen Gründe führen zur Durchführung einer Liquoranalyse, und welche Rolle spielen neue Biomarker hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Aussagekraft?
Methoden: Multizentrische retrospektive Analyse klinischer, demographischer und liquorchemischer Daten. Im Rahmen eines Pilotprojekts wurden in einer Subgruppe neue Biomarker bestimmt, darunter Kappa-freie Leichtketten (KFLC; nephelometrisch), Neurofilament-Leichtketten (NfL) und GFAP (Ella/Simoa) sowie synaptische Marker (β-Synuclein, Neurogranin, SNAP-25).
Ergebnisse: In der retrospektiven Analyse wurden bislang 230 Liquoruntersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis erfasst. Die Datenauswertung ist aufgrund laufender Zentrumsakquise noch nicht abgeschlossen. Im Pilotprojekt wurden bei 35 Patientinnen und Patienten Biomarkeranalysen durchgeführt, auch hier steht die finale Auswertung noch aus. Die finalen Daten werden auf dem Kongress präsentiert.
Schlussfolgerungen: Die Studie adressiert eine bislang unzureichend untersuchte Fragestellung zur Rolle der Liquordiagnostik bei Myasthenia gravis. Die Ergebnisse könnten zur besseren Einordnung liquorchemischer Befunde sowie zur Identifikation potenzieller Biomarker beitragen.

DGN-YT-69

Metabolic Reprogramming in SCA3: Effects of Caloric Restriction and Ketosis on Ataxin-3 Proteostasis

Emily Rose Degott[1], Priscila Pereira Sena[1], Jaqueline Jung[1], Lea Friedrich[1], Xining Wang[1], Thorsten Schmidt[1]
[1]*University of Tuebingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Research Laboratory, Tuebingen, Germany*

Background: Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) is an autosomal dominant polyglutamine disorder caused by a CAG repeat expansion in the *ATXN3* gene, leading to toxic aggregation of ataxin-3, impaired proteostasis, and progressive neurodegeneration. Despite its defined genetic etiology, no disease-modifying therapies are available. Preclinical studies indicate that metabolic states such as caloric restriction and ketosis critically regulate proteostatic networks, particularly via autophagy, mTOR signaling, and post-translational modifications including O-GlcNAcylation. This supports a direct mechanistic link between metabolism and SCA3 pathophysiology.
Objectives: This study aimed to experimentally determine whether defined metabolic interventions functionally modulate proteotoxic processes in SCA3 models and to identify the underlying molecular signaling pathways.
Research Question: We investigated whether metabolic reprogramming through glucose restriction and ketogenic substrates could reduce the aggregation of polyglutamine-expanded ataxin-3, improve cellular viability under proteotoxic stress, and functionally modulate key proteostatic pathways, including autophagy, the ubiquitin-proteasome system (UPS), mTOR signaling, and O-GlcNAcylation.
Methods: We applied a combined approach linking in vitro analyses with in vivo validation. A cellular model for SCA3 (HEK293 cells expressing ataxin-3 with 15 CAG repeats as wild-type and 77 and 148 repeats as expanded variants) was employed to analyze aggregation dynamics and proteostatic responses. Metabolic states were modulated via glucose restriction to model caloric restriction and supplementation with oleic acid and beta-hydroxybutyrate (BHB) to mimic ketogenic conditions.
Primary endpoints included cellular viability (PrestoBlue, MTT) and protein aggregation (filter trap assays, fluorescence microscopy), while secondary endpoints comprised the characterization of proteostatic pathways, including autophagic flux (LC3-II/bafilomycin A1), mTOR activity (pS6, p4E-BP1), and O-GlcNAcylation status. For translational validation, transgenic SCA3 mouse models were employed, assessing motor performance (rotarod), aggregate burden, and biochemical pathway alterations in brain tissue following caloric restriction or a ketogenic diet.
Results: We first established the experimental conditions, selected suitable compounds to mimic nutritional strategies in cellular systems, and optimized their concentrations. We then assessed the impact of metabolic reprogramming strategies on key mechanisms underlying SCA3 pathophysiology. Based on preclinical evidence, metabolic interventions were expected to reduce aggregate burden, improve cellular viability, and activate compensatory proteostatic mechanisms, particularly through enhanced autophagic flux and attenuation of mTOR-dependent signaling.
Conclusions: This study addressed the hypothesis that metabolic interventions could functionally modulate key proteotoxic mechanisms in SCA3 and contribute to the identification of modifiable lifestyle factors influencing disease pathophysiology. By integrating mechanistic analyses with functional validation, this work provides a foundation for the development of precision-based, nutrition-oriented strategies aimed at slowing disease progression and may contribute to future dietary recommendations for patients with SCA3.

DGN-YT-74

Neurologische Manifestationen der Sjögren-Erkrankung: Häufigkeit und klinischer Schweregrad

Dustin Kijas[1], Franz Felix Konen[1], Tabea Seeliger[1], Erda Bucak[1], Lina Marie Albers[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Sandra Nay[1], Lea Grote-Levi[1], Philipp Schwenkenbecher[1], Diana Ernst[2], Torsten Witte[2], Thomas Skripuletz[1]
[1]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Sjögren-Erkrankung ist eine systemische Autoimmunerkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen, die durch lymphozytäre Infiltration und Zerstörung exokriner Drüsen mit Sicca-Symptomatik gekennzeichnet ist. Neben der glandulären Manifestation treten häufig extraglanduläre Beteiligungen auf, insbesondere neurologische. Diese umfassen periphere Manifestationen wie small- und large-fiber-Neuropathien sowie zentrale Beteiligungen, unter anderem Myelitiden und vaskulitische Prozesse. Die neurologische Beteiligung wird vermutlich unterschätzt, insbesondere im Hinblick auf Häufigkeit und klinischen Schweregrad.
Ziele: Ziel der Studie ist die systematische Erfassung neurologischer Manifestationen bei Patientinnen und Patienten mit Sjögren-Erkrankung sowie die Quantifizierung des Ausmaßes der neurologischen Beeinträchtigung.
Fragestellung: Wie häufig treten neurologische Manifestationen bei der Sjögren-Erkrankung auf, und wie ausgeprägt ist die klinische Beeinträchtigung in den unterschiedlichen Manifestationsformen?
Methoden: Retrospektive Analyse von Patientinnen und Patienten mit gesicherter Sjögren-Erkrankung an unserem spezialisierten Zentrum. Erfasst wurden demographische, klinische und laborchemische Daten sowie neurologische Diagnosen. Der Schweregrad der neurologischen Beteiligung wurde anhand klinischer Parameter und funktioneller Einschränkungen beurteilt.
Ergebnisse: An unserem spezialisierten Sjögren-Zentrum konnten insgesamt 686 Patienten mit Sjögren-Erkrankung identifiziert werden. Von diesen wiesen insgesamt 245 eine Beteiligung des peripheren Nervensystems in Form einer small- oder large-Fiber-Neuropathie und 67 eine Beteiligung des zentralen Nervensystems. Die weiterführende Auswertung des Schweregrades ist Bestandteil der aktuellen Untersuchung und die finalen Daten werden auf dem Kongress präsentiert.
Schlussfolgerungen: Die neurologische Beteiligung bei der Sjögren-Erkrankung stellt einen klinisch relevanten und möglicherweise unterschätzten Aspekt der Erkrankung dar. Eine systematische Erfassung könnte zur besseren Identifikation betroffener Patientinnen und Patienten sowie zur differenzierten Einschätzung der Krankheitslast beitragen.

DGN-YT-110

Multiparametrische Kartierung und voxelbasierte Morphometrie des Kleinhirns bei RFC1-assoziiertem CANVAS

Max Leichert[1], Jannik Prasuhn[1,2,3], Bente Lübbers[1,2], Christoph Helmchen[1,3], Max Borsche[1,2], Norbert Brüggemann[1,2,3]
**Max Leichert und Jannik Prasuhn teilen sich die Erstautorenschaft.*
[1]Klinik für Neurologie UKSH Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, [2]Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [3]Center for Brain, Behavior and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

Hintergrund und Zielsetzung: Die *RFC1*-assoziierte Erkrankung (CANVAS: Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia) ist durch eine Beteiligung des Kleinhirns charakterisiert. Während konventionelle klinische MRT-Verfahren strukturelle Veränderungen überwiegend qualitativ erfassen, ermöglichen multiparametrische Kartierung (MPM) und voxelbasierte Morphometrie (VBM) eine quantitative Untersuchung regionaler Gewebeeigenschaften bzw. Volumenunterschiede. Ziel dieser Studie war die Untersuchung cerebellärer mikrostruktureller und volumetrischer Veränderungen bei *RFC1*-assoziiertem CANVAS sowie deren Zusammenhang mit dem Schweregrad der Ataxie.
Methoden: Elf Patientinnen und Patienten (7 männlich und 4 weiblich) mit *RFC1*-positivem CANVAS sowie 22 gesunde Kontrollpersonen wurden mittels 3T MRT untersucht. Quantitative MTsat-, PD-, R1- und R2*-Karten wurden erstellt. Die cerebellären Analysen wurden im SUIT-Raum getrennt für graue Substanz (GM) und weiße Substanz (WM) anhand von Gruppenkonsensus-Masken durchgeführt. Zusätzlich wurde eine explorative Ganzhirn-VBM im MNI-Raum durchgeführt. Für die Gruppenvergleiche wurden nicht-parametrische Zwei-Stichproben-Tests verwendet, adjustiert für Alter, Geschlecht und gesamtes intrakranielles Volumen. Die cerebellären MPM- und VBM-Analysen basierten auf 10.000 Permutationen mit TFCE (Threshold-free Cluster Enhancement) und FWE (Family-wise Error) korrigierter Signifikanz bei $p < 0,05$. Für die explorative Ganzhirn-WM-VBM wurde ein voxel-basierter Schwellenwert von $p < 0,001$ unkorrigiert mit einem Cluster-Extent von ≥ 100 Voxeln verwendet. Clusterweise Korrelationen mit SARA sowie MPM-VBM-Korrelationen innerhalb der *RFC1*-Gruppe wurden mittels Spearman-Korrelation mit BH-FDR-Korrektur berechnet.
Ergebnisse: Im Vergleich zu *RFC1*-positiven Patientinnen und Patienten zeigten gesunde Kontrollen höhere cerebelläre MPM-Werte, insbesondere für GM-MTsat, GM-R1 und WM-MTsat. Weitere signifikante Effekte zeigten sich für PD und R2*, jeweils in beiden Gewebekompartimenten. Die modalitätsübergreifende Überlappung signifikanter cerebellärer MPM-Effekte war hoch: 93,0 % der signifikanten GM-Voxel und 98,1 % der signifikanten WM-Voxel waren in mindestens zwei MPM-Modalitäten vorhanden. Signifikante cerebelläre Cluster lagen unter anderem in Lobulus VI, Crus I/II, hemisphärischen Anteilen von Lobuli IX/X sowie in Vermis VI und angrenzender cerebellärer WM. Die cerebelläre SUIT-VBM zeigte ebenfalls Gruppenunterschiede in GM und WM, darunter Cluster in Crus II, Lobuli I-IV, VIIIa/VIIIb, hemisphärischen Anteilen von Lobuli IX/X sowie in Vermis X und angrenzender cerebellärer WM. Die explorative Ganzhirn-WM-VBM zeigte zusätzliche supratentorielle WM-Unterschiede mit Clustern sowohl für HC > *RFC1* als auch für *RFC1* > HC. Nach FDR-Korrektur blieb weder für MPM noch für VBM eine clusterweise Korrelation mit dem SARA-Score signifikant. Lead-Cluster-Analysen deuteten jedoch weiterhin auf negative Zusammenhänge mit dem Schweregrad der Ataxie (SARA) hin, am stärksten für GM-R1 (rho = -0,721) und WM-PD (rho = -0,630). Demgegenüber waren mehrere MPM-VBM-Assoziationen innerhalb *RFC1*-positiver Patientinnen und Patienten nach FDR-Korrektur signifikant, insbesondere in der cerebellären WM. Im WM-Lead-Cluster korrelierten alle vier MPM-Modalitäten positiv mit VBM (rho = 0,755 - 0,900; q = 0,0398 - 0,0030), während im GM-Lead-Cluster PD eine signifikante positive Assoziation mit VBM zeigte (rho = 0,900; q=0,0030).
Schlussfolgerung: *RFC1*-assoziiertes CANVAS zeigt konsistente cerebelläre mikrostrukturelle und volumetrische Auffälligkeiten mit einer starken modalitätsübergreifenden Überlappung der cerebellären MPM-Befunde. Die signifikanten MPM-VBM-Assoziationen weisen auf eine enge Beziehung zwischen quantitativen MRT-Auffälligkeiten und cerebellären volumetrischen Veränderungen hin. Die Befunde sprechen dafür, dass quantitative MRT-Verfahren ergänzende Informationen zu cerebellären Veränderungen bei *RFC1*-assoziiertem CANVAS liefern können und für die weitere Evaluation bildgebender Marker in diesem Krankheitsbild relevant sein könnten.

DGN-YT-111

Neuromodulation mittels transkutaner Vagusnervstimulation-Wie beeinflusst die aurikuläre transkutane Vagusnervstimulation die Entkopplungsprozesse von Ereignisdateien?

Josephine Bergmann[1], Leonie Becker[1], Theresa Paulus[1], Alexander Münchau[1], Christian Beste[2]
[1]Institut für Systemische Motorikforschung, Lübeck, Deutschland, [2]University Neuropsychology Centre, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Neben verschiedenen klinischen Anwendungen von aurikulärer transkutaner Vagusnervstimulation (atVNS), gibt es Hinweise, dass über die Wirkung auf das noradrenerge System des Locus coeruleus auch Aufmerksamkeit, Gedächtnisprozesse und Anpassungsfähigkeit beeinflusst werden könnten. Diese Prozesse sind, nach der *Theory of Event Coding* (TEC), auch für die Verknüpfungen von sensorischen Stimuli und entsprechenden motorischen Reaktionen in Ereignisdateien sowie deren Entkopplung notwendig[1].
Ziel: Ziel der Studie ist die Untersuchung der Auswirkung kontinuierlicher atVNS auf Mechanismen der TEC.
Fragestellung: Verändert kontinuierliche atVNS, welche während einer behavioralen Aufgabe angewendet wird, die Kopplungs- und Entkopplungsprozesse im Rahmen der Kodierung von Ereignisdateien?
Methoden: Die Untersuchung bestand aus zwei Messtagen, an welchen 37 gesunde Proband:innen eine *Go/No-Go* Aufgabe entweder unter *Verum*- (Stimulation der Cymba conchae) oder *Sham*-Bedingung (Stimulation des Ohrläppchens) absolvierten. Die Stimulation erfolgte knapp unterhalb der individuellen Schmerzschwelle mit einer 20-minütigen Vorlaufzeit sowie kontinuierlich während der Aufgaben-Durchführung[2].
Die Aufgabe bestand aus drei *Go*-Bedingungen und drei *No-Go*-Bedingungen mit oder ohne Merkmalsüberlappung[3]. Dabei gab es drei Trialtypen, welche als *Go*-Bedingung das Drücken der Leertaste erforderten, und drei Trialtypen, bei denen als *No-Go*-Bedingung abgewartet werden sollte. Jeweils einer der Trialtypen zeigte eine Überlappung mit der anderen Bedingung, sodass hier eine Entkopplung vorher gebildeter Ereignisdateien stattfinden muss. Folgende abhängige Variablen wurden erfasst: Anteil richtiger Reaktionen, Falschalarmrate und Reaktionszeiten. Diese Variablen wurden mit Hilfe von Vorzeichen-Rang-Test, t-Test und ANOVA analysiert.
Ergebnisse: Bei der Bedingung ohne Merkmalsüberlappung sind der Anteil richtiger Reaktionen signifikant größer und die Reaktionszeit signifikant schneller gegenüber den Bedingungen mit Merkmalsüberlappung. Die Fehlalarmraten der merkmalsüberlappenden Bedingung sind ebenfalls signifikant erhöht. Die Stimulation beeinflusst die Verhaltensdaten nicht signifikant.

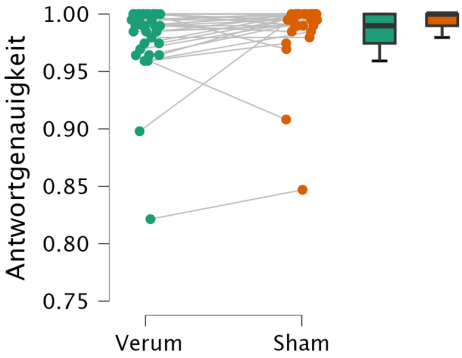


Abbildung 1: Raincloudplot der Rate der richtigen Reaktionen bei Go-Bedingungen ohne Merkmalsüberlappung unter Verum- (grün) und Sham-Stimulation (orange).

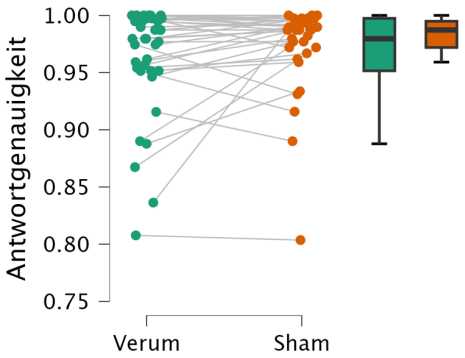


Abbildung 2: Raincloudplot der richtigen Reaktionen bei Go-Bedingungen mit Merkmalsüberlappung unter Verum- (grün) und Sham-Stimulation (orange)

Schlussfolgerung: Es konnten keine Effekte der kontinuierlichen atVNS auf die Entkopplungsprozesse nachgewiesen werden. Damit zeigt diese Untersuchung ähnliche Ergebnisse, wie die Vorstudie mit phasischer Stimulation während der Go/No-Go Aufgabe[4]. Allerdings konnte in Studien mit anderen Stimulationsprotokollen ein Effekt auf kognitive Prozesse nachgewiesen werden[5]. Zukünftige Studien könnten daher Auswirkungen der atVNS mit Hilfe von verschiedenen Stimulationsprotokollen untersuchen.

Literaturverzeichnis:

1. Hommel B. Event files: feature binding in and across perception and action. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004;8(11):494-500. doi:10.1016/j.tics.2004.08.007

2. Fischer R, Ventura-Bort C, Hamm A, Weymar M. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances conflict-triggered adjustment of cognitive control. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2018;18(4):680-693. doi:10.3758/s13415-018-0596-2

3. Chmielewski WX, Beste C. Stimulus-response recoding during inhibitory control is associated with superior frontal and parahippocampal processes. *NeuroImage*. 2019;196:227-236. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.04.035

4. Becker LF, Sallandt GM, Rosolowsky E, et al. Modulation of response inhibition with event-related atVNS showed EEG but no behavioral effects. *Sci Rep*. 2025;15(1):40734. doi:10.1038/s41598-025-24491-w

5. Wienke C, Grueschow M, Haghikia A, Zaehle T. Phasic, Event-Related Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Modifies Behavioral, Pupillary, and Low-Frequency Oscillatory Power Responses. *J Neurosci*. 2023;43(36):6306-6319. doi:10.1523/JNEUROSCI.0452-23.2023

Neuroimmunologie

DGN-HT-21

ZIC4-AK assoziierte Neurodegeneration mit CBD-ähnlichem Phänotyp

William Schinzel[1], Anna Kliem[1], Martin Blüthner[2], Marie Mayrhofer[2], Björn Walther[1]
[1]SRH Zentralklinikum Suhl, Klinik für Neurologie, Suhl, Deutschland, [2]MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen SE & Co eGbR, Karlsruhe, Deutschland

Hintergrund: Zink-Finger-4-Protein (ZIC4)-AK–assoziierte Enzephalopathien sind sehr selten und am ehesten dem Spektrum der paraneoplastischen neurologischen Syndrome mit intrazellulärem Zielantigen zuzuordnen. Klinisch sind Verläufe mit cerebellärem Syndrom/paraneoplastische cerebelläre Degeneration (PCD) überwiegend beschrieben. Es existieren Fallberichte mit Symptomen einer Hirnstammmitbeteiligung oder schwerer autonomer Dysfunktion, mit kognitiven Störungen, epileptischen Anfällen, Bewegungsstörung oder aus dem Stiff-Person-Spektrum als ungewöhnliche Konstellation mit Anti-ZIC4. Es bestehen eine starke Assoziation zu SCLC, seltener auch gynäkologischen Tumoren und eine insgesamt limitierte Immuntherapie-Responsivität. Einzelfälle mit nicht-paraneoplastischen oder postinfektiöse Verläufe sind beschrieben.
Falldarstellung: Die 70jährige Patientin berichtete über seit mehr als 4 Monaten zunehmende Beschwerden. Das Gehen verändere sich, sei erschwert, was zu Einschränkungen im Alltag und nach und nach zu einem Verlust der Selbstständigkeit geführt habe. Sie sei mehrfach gestürzt ohne Bewusstlosigkeit, so beim Absteigen vom Fahrrad und wiederholt auf Treppen ohne Geländer. Inzwischen könne sie allein nicht mehr aus dem Haus, könne sich nicht mehr ohne Hilfe ankleiden oder waschen. Kognitive oder mnestische Probleme seien der Patientin nicht aufgefallen. Neurologisch zeigte sich der Phänotyp eines atypischen Parkinson-Syndroms, welches sich insbesondere mit einer linksbetonten, apraktischen Störung präsentiert (=kortikale Symptomatik), a.e. ähnlich einer kortikobasalen Degeneration. Neuropsychologisch ergaben sich eine Dyspraxie und exekutive Dysfunktionen und auch visuell sowie sprachlich leichtere Auffälligkeiten. Die Zusatzdiagnostik mit Liquor, MRT der Neuroachse mit KM, EEG, ENG, SEP waren ebenso wie ein ausführliches Tumorscreening unkritisch. Die umfangreiche Labordiagnostik ergab keinen wegweisenden Hinweis auf eine erregerbedingte Enzephalitis oder eine Tau-, ß-Amyloid- bzw. 14-3-3-Pathologie. Der Titer für ZIC4-AK-IgG im Serum und Liquor war wiederholt deutlich positiv bei sonst unauffälligen onkoneuronalen AK. Eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie war ohne Effekt. Nach Durchführung von 9 Zyklen einer Plasmaphere (PLEX) ergab sich eine deutliche Besserung, objektivierbar in der Apraxietestung mittels Apraxia Score of Tulia sowie semiquantitativ in der Videoganganalyse (Dartfish). Die Patientin war wieder selbständig in den ADL und war ohne Hilfsmittel gehfähig auf Stationsebene und beim Treppensteigen. Ergänzend erfolgte die Bestimmung von ZIC4-AK-IgG im PLEX-Dialysat zur Beurteilung der Titrationsdynamik.
Schlussfolgerungen: Wir gehen von einem ätiologischen Zusammenhang der Anti Zic4 IgG Antikörper mit dem klinischen Syndrom aus, da sich die klinische Symptomatik auch nach PLEX deutlich gebessert zeigt. Der Fall passt nicht in das klassische Bild einer ZIC4-assoziierten PCD, es ist eine erste Präsentation eines solchen Falles vereinbar mit einer ZIC4-assoziierten, kortikal betonten Neurodegeneration mit CBD-ähnlichem Phänotyp. Auf eine paraneoplastische Genese hin ist auch weiterhin zu überwachen. Bei rasch progredienten, CBD-ähnlichen Verläufen ist auch an eine immunologische Genese wie eine ZIC-4-assoziierte Encephalopathie zu denken.

DGN-HT-47

Safety and efficacy of satralizumab in patients with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): Results from the phase 3 METEOROID trial

Friedemann Paul[1], Eoin P. Flanagan[2], Tania Kümpfel[3], Romain Marignier[4], Kazuo Fujihara[5], Cheryl Hemingway[6], Daniela Stokmaier[7], Alessandro Noci[7], H.-Christian von Buedingen[7], Abidali Fazal[8], Sayuri Tanaka[9], Michael Levy[10]

[1]Experimental and Clinical Research Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin and Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, [2]Department of Neurology and Laboratory Medicine and Pathology and Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology, Mayo Clinic, Rochester, United States, [3]Institute of Clinical Neuroimmunology, University Hospital, LMU Munich and Biomedical Center (BMC), Faculty of Medicine, Munich, Germany, [4]Service de Neurologie, Sclérose en Plaques, Pathologies de la Myéline et Neuro-inflammation, Hôpital Neurologique P. Wertheimer, The University Hospital of Lyon, Lyon, France, [5]Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, and Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research, Koriyama, Japan, [6]Great Ormond Street Hospital for Children and Institute of Child Health, UCL, London, United Kingdom, [7]F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, [8]Roche Products Ltd., Welwyn Garden City, United Kingdom, [9]Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan, [10]Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Massachusetts, United States

Background: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) is a demyelinating disease in which attacks can result in prominent neurological and visual disability, yet proven attack-prevention treatments are lacking. Interleukin-6 (IL-6) has a key role in MOGAD pathogenesis. Satralizumab blocks the IL-6 receptor.
Objectives: To report primary and key secondary efficacy and safety results of the Phase 3 METEOROID (NCT05271409) study investigating satralizumab in patients with MOGAD.
Methods: METEOROID, a randomized, double-blind (DB), placebo-controlled study enrolled patients (≥12 years) with relapsing MOGAD (≥1 relapse in the last 12 months or ≥2 attacks in the last 24 months). Patients were randomized 1:1 to satralizumab or placebo ± concomitant immunosuppressive therapy (IST). Satralizumab was administered subcutaneously at Weeks 0, 2, 4 and Q4-weeks thereafter. The primary endpoint was time to first relapse, adjudicated by an independent committee. Key secondary endpoints evaluated relapse rate, active MRI lesions, need for rescue therapy and hospitalization. Safety was assessed.

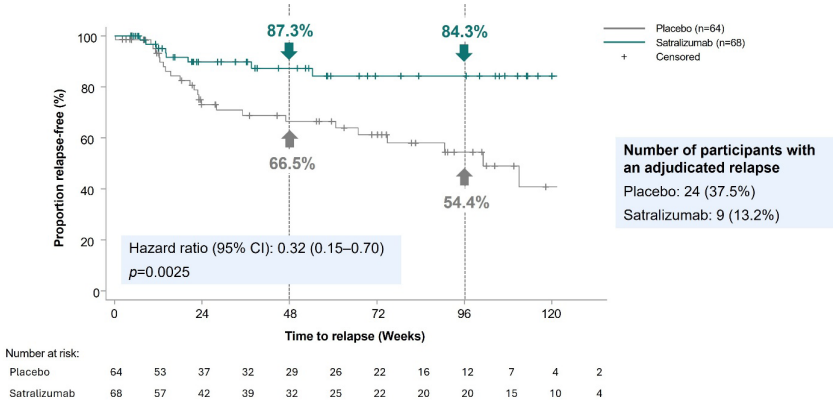


Fig. 1. Kaplan–Meier curve of time to first relapse in the METEOROID study.
The proportions of relapse-free patients are presented at Weeks 48 and 96, respectively.

Results: In total, 132 patients were randomly assigned to satralizumab (n=68) or placebo (n=64), with demographics and baseline characteristics being well balanced between treatment arms. Satralizumab treatment prolonged the time to first relapse versus placebo resulting in a 68% reduction in the risk of a new MOGAD relapse (hazard ratio: 0.32; 95% confidence interval: 0.15–0.70; p=0.0025). The proportion of relapse-free patients at 48 weeks was 87.3% (satralizumab) versus 66.5% (placebo) (Fig.1).
Efficacy was generally consistent across predefined subgroups. Key secondary endpoints of annualized relapse rate, annualized rate of active lesions and proportion of participants receiving rescue therapy were also statistically significant, with 66.3%, 78.5% and 72.5% risk-reductions, respectively, with satralizumab treatment. The rates of adverse events (AEs) and infections were comparable between groups; rates of serious AEs were low and unrelated to treatment. Treatment discontinuation rates were low.
Conclusions: Satralizumab significantly reduced the risk of attack in patients with relapsing MOGAD compared with placebo, with a favorable safety profile.

DGN-HT-79

T-Zell-Engager zur Behandlung therapierefraktärer neuroimmunologischer Erkrankungen

Jonathan Wickel[1], Christiana Franke[2], Niklas Huntemann[3], Tobias Ruck[4], Mihai Ceanga[1], Josefine Ackermann[2], Nikolai von Stackelberg[1], Benjamin Vlad[1], Milan Stojiljkovic[1], Romaric Tochoedo[5], Diana Dudziak[5], Dimitrios Mougiakakos[6], Stefanie Schreiber[7], Sven G. Meuth[3], Harald Prüß[2], Christian Geis[1]
[1]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland, [2]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, DZNE Berlin, Berlin, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [4]BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum mit Heimer-Institut für Muskelforschung, Neurologie, Bochum, Deutschland, [5]Universität Jena, Institut für Immunologie, Jena, Deutschland, [6]Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Klinik für Hämatologie, Magdeburg, Deutschland, [7]Otto-von-Guericke Universität, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die zellbasierte Immuntherapie durch zytotoxische T-Zellen gewinnt bei Autoimmunerkrankungen auch in der Neurologie rasant an Bedeutung. Neben CAR-T-Zellen ermöglichen T-Zell-Engager (TCE) eine gezielte Depletion von B- und Plasmazellen durch Erkennung definierter Oberflächenantigene. Hierdurch können auch autoreaktive, langlebige Plasmazellen gezielt und tiefgehend depletiert werden, die maßgeblich für Autoantikörper-induzierte Autoimmunerkrankungen verantwortlich und konventioneller anti-CD20-Therapie nicht zugänglich sind. Für neuroimmunologische Erkrankungen fehlen bislang systematische klinische Daten.
Ziele: Untersuchung von Wirksamkeit, immunologischem Effekt und Sicherheit einer TCE-Therapie bei therapierefraktären Autoimmunerkrankungen des peripheren (PNS) und zentralen Nervensystems (ZNS).
Fragestellung:
Führt die TCE-Therapie zu einer anhaltenden B- und Plasmazelldepletion mit konsekutiver Reduktion pathologischer Autoantikörper?
Zeigt sich ein klinisches Ansprechen, das über die B-Zell-Rekonstitution hinaus bestehen bleibt („Immun-Reset")?
Unterscheiden sich Ansprechen und Verträglichkeit zwischen PNS- und ZNS-Manifestationen?
Methoden: Weltweit erste multizentrische prospektive Fallserie von 14 Patienten mit therapierefraktären Autoimmunerkrankungen des PNS (10 Patienten) und ZNS (4 Patienten). Es wurden 4 Patienten mit myasthenen Syndromen, 6 Patienten mit Immunneuropathien, 3 Patienten mit Autoimmunenzephalitis (AE) und 1 Patient mit Stiff Person Syndrom (SPS) behandelt. 13 Patienten erhielten den BCMAxCD3-TCE Teclistamab, 2 den CD19xCD3-TCE Blinatumomab, davon einer mit späterer Umstellung auf Teclistamab. Erfasst wurde der klinische Verlauf anhand krankheitsspezifischer Scores:

QMG, MG-ADL und MG-QoL15r (myasthene Syndrome), INCAT, I-RODS und painDETECT (Immunneuropathien), mRS und CASE (AE); Modified Ashworth und Heightened Sensitivity Scale (SPS). Darüber hinaus wurden B- und Plasmazellkinetik im peripheren Blut, Autoantikörpertiter sowie unerwünschte Ereignisse untersucht.

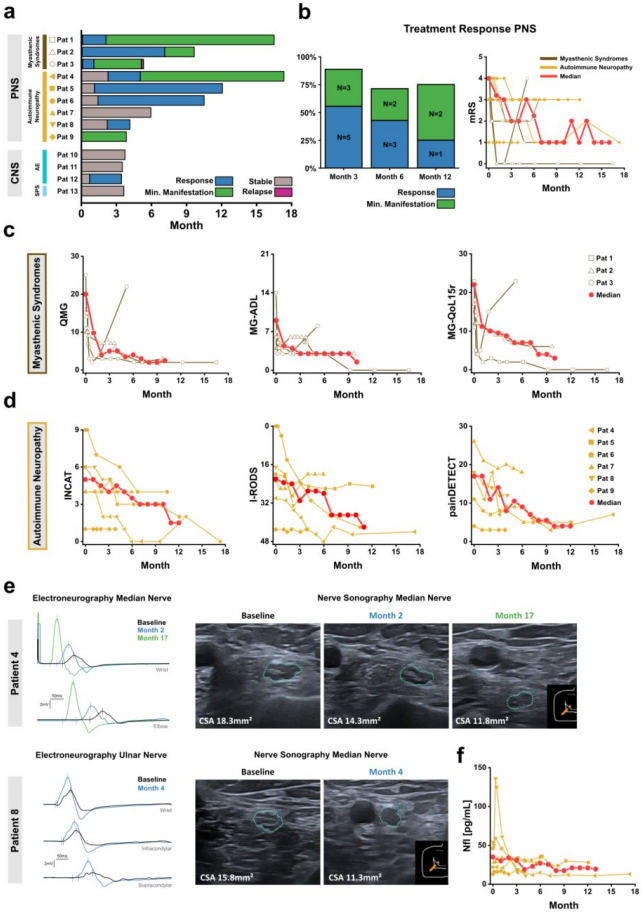


Abbildung 1. Wirksamkeit von Teclistamab bei neuroimmunologischen Erkrankungen des peripheren Nervensystems.

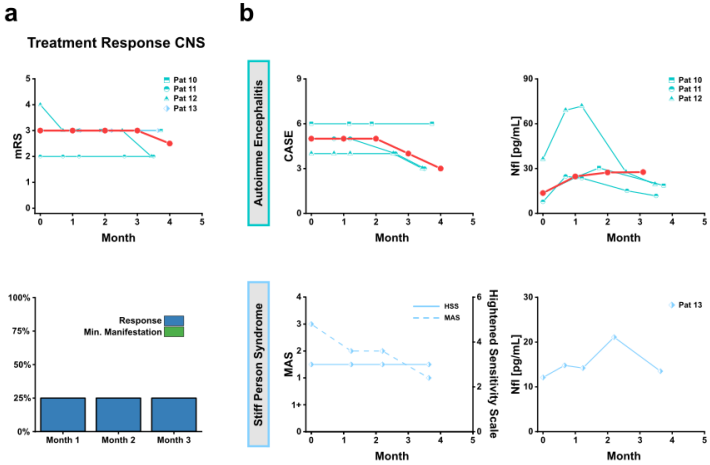


Abbildung 2. Wirksamkeit von Teclistamab bei neuroimmunologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

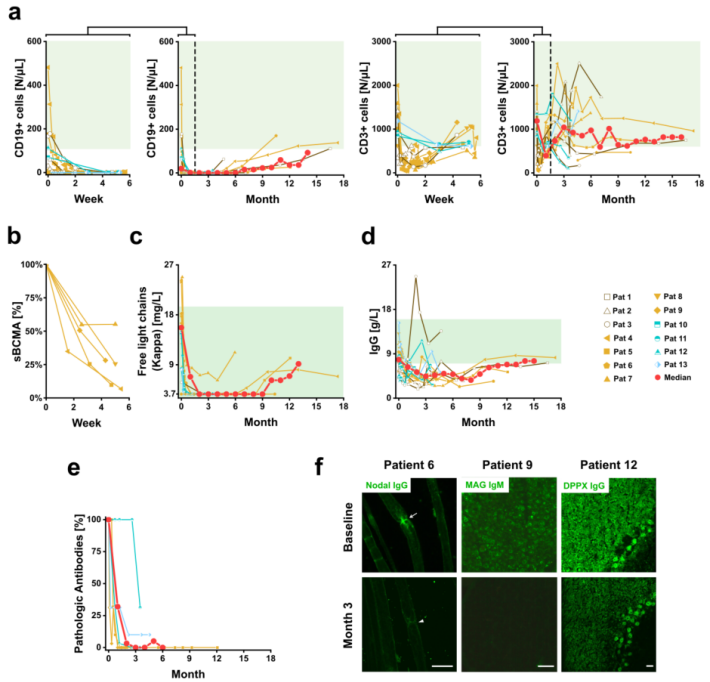


Abbildung 3. Immunologische und serologische Veränderungen nach Teclistamab-Therapie.

Ergebnisse: Teclistamab führte bei den meisten Patienten mit PNS-Erkrankungen (8/9) zu einem schnellen therapeutischen Ansprechen, das auch nach B-Zell-Rekonstitution erhalten blieb: 5/9 Patienten erreichten eine minimale Krankheitsmanifestation, 3 weitere ein klinisch relevantes Ansprechen. Ein Patient (Myasthenia-gravis–Lambert-Eaton-Overlap mit zahlreichen Vortherapien inkl. CD19-CAR-T-Zell-Therapie) rezidivierte nach initialem Ansprechen. Die mediane Latenz bis zur Besserung betrug 18 Tage; die mRS zeigte eine anhaltende Besserung (Abb. 1).
Parallel besserten sich bei Patienten mit Immunneuropathie die elektrophysiologischen und sonographischen Befunde deutlich. Bei ZNS-Manifestationen fiel das Ansprechen geringer aus. Lediglich ein Patient mit AE zeigte innerhalb eines viermonatigen Untersuchungszeitraums eine Verbesserung. Krankheitsspezifische Marker und Neurofilament-Level waren weitgehend unverändert (Abb. 2).
Die Therapien wurden bei allen 14 Patienten insgesamt gut vertragen. Die BCMAxCD3-TCE-Therapie mittels Teclistamab induzierte eine schnelle Reduktion der CD19+ B-Zellen sowie der Serummarker für langlebige Plasmazellen (sBCMA, freie Leichtketten) bei nur vorübergehendem Abfall der T-Zellen.
Die Immunglobulin-Spiegel waren erwartungsgemäß reduziert und pathologische Autoantikörper waren im weiteren Verlauf nicht mehr nachweisbar (Fig. 3). Nach B-Zell-Depletion und -Repopulation der zeigte sich ein vermehrt naiver B-Zell-Phänotyp.
Schlussfolgerungen: TCE stellen einen vielversprechenden Therapieansatz bei refraktären neuroimmunologischen Erkrankungen dar, insbesondere des PNS. TCE führen zu einer tiefgehenden Immunzell-Depletion vergleichbar mit CAR-T-Zellen, bei allerdings deutlich unkomplizierterem Behandlungsregime sowie wahrscheinlich milderem Nebenwirkungsspektrum und geringeren Kosten. Prospektive, kontrollierte Studien zur Bestätigung von Wirksamkeit, Ansprechdauer und Sicherheit sind erforderlich.

DGN-HT-81

Einfluss von SARS-CoV-2-Spike-Protein und Patientinnen-PBMC auf die Barrierefunktion in einem iPSC-basierten Blut-Hirn-Schranken-Modell

Lisa Marie Nuspl[1,2], Claudia Claus[2], Judith Olex[1], Debora Neubart[1], Paul Helmes[1], Carl Werdan[1], Sohana Khan[1], Christoph Schultheiss[3], Mascha Binder[3], Thomas Hollemann[4], Markus Otto[1], Matthias Jung[1]
[1]Universitätsmedizin Halle, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland, [2]Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland, [3]Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz, [4]Institut für Physiologische Chemie, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Eine SARS-CoV-2-Infektion geht häufig mit einer Vielzahl neurologischer Manifestationen wie Anosmie, Kognitionsstörungen (brain fog) oder enzephalopathischen Symptomen einher. Obwohl virale RNA im zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen werden konnte, sind die genauen Mechanismen des ZNS-Transfers und der Neuroinflammation nicht vollständig geklärt. Neben direkten neurotropen Routen wird eine indirekte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) vermutet.
Hierbei stehen systemische Entzündungsreaktionen und die Interaktion virusaktivierter peripherer Immunzellen mit dem Hirnendothel im Fokus. Wie das SARS-CoV-2-Spike-Protein in Kombination mit peripheren einkernigen Blutzellen (PBMC) von COVID-19-Patientinnen die funktionelle Integrität der BHS direkt beeinflusst, ist jedoch noch unzureichend verstanden.
Ziele: Funktionelle Auswirkungen einer kombinierten Exposition von SARS-CoV-2-Spike-Protein und immunologisch vorgeprägten PBMC von COVID-19-Patientinnen auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke sollen untersucht werden. Hierzu soll ein humanes, auf Patienten-spezifischen Stammzellen (iPSC)-basierendes In vitro-Transwell-Modell etabliert und die Barrierefunktion mittels kontinuierlicher TEER-Messungen quantifiziert werden.

Fragestellung: Führt das Zusammenspiel von SARS-CoV-2-Spike-Protein und PBMC von COVID-19 Patientinnen zu einer funktionellen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, die durch einen Verlust der Barriere-Integrität bestimmt werden kann? Konkret soll untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß diese Exposition die endotheliale Barriereintegrität in einem humanen iPSC-Transwell-Modell beeinträchtigt.
Methoden: Zur Modellierung der BHS wurden humane, aus iPSC abgeleitete Gehirnkapillarendothelzellen (BCEC) differenziert und auf Transwell-Membranen als funktioneller Monolayer kultiviert. Nach Ausbildung einer intakten Endothelbarriere erfolgte im apikalen (luminalen) Kompartiment die Exposition mit rekombinantem SARS-CoV-2-Spike-Protein, PBMC von gesunden Spenderinnen bzw. COVID-19-Patientinnen sowie deren Kombinationen. Die Integrität der Barriere wurde punktuell durch den transendothelialen Widerstand (TEER) quantifiziert; für hochauflösende Zeitverlaufsmessungen wurde eine kontinuierliche Impedanzspektroskopie durchgeführt. Zur Validierung wurde der parazelluläre Transport von Natrium-Fluorescein (Na-Fl) bestimmt. Immunzytochemische Färbungen zielten auf die Proteinexpression und zelluläre Lokalisation zentraler Tight-Junction-Proteine ab.
Ergebnisse: In den punktuellen TEER-Messungen zeigten die BCEC abgeleitet von drei verschiedenen iPSC-Linien stabile und vergleichbare Ausgangswiderstände. Unsere Studie mit BCEC und apikal co-kultivierten PBMC von gesunden Spenderinnen zeigte erhöhte TEER-Werte im Vergleich zu BCEC ohne Co-Kulturen. Bei kombinierter Exposition von gesunden PBMC mit dem SARS-CoV-2-Spike-Protein zeigten sich ebenfalls erhöhte TEER-Werte. Diese funktionellen Befunde spiegelten sich in einer primär intakten Tight-Junction-Architektur wider. Unsere Pilotstudie zu vergleichenden Messungen mit PBMC von COVID-19-Patientinnen legt einen Effekt auf die BHS nahe.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ruhende PBMC gesunder Spenderinnen, auch in Anwesenheit des viralen Spike-Proteins, die BHS-Integrität im humanen iPSC-Transwell-Modell nicht schädigen, sondern kurzfristig stabilisieren. In welcher Art und Weise die vorgeprägten PBMC von COVID-19-Patientinnen die Barriere stören sollte tiefergehend untersucht werden. Dieses Modell der BHS erweist sich als feinfühliges Werkzeug zur Aufklärung zellulärer BHS-Interaktionen mit PBMC unter viralem Einfluss.

DGN-HT-85

B-Zellen als Zielstruktur für die SorA-Therapie nach einem Schlaganfall

Juliane Gellrich[1], Nora Bödecker[1], Johanna Ruhnau[1], Stefan Gross[2], Susanne Kirsch-Dahmen[3], Rolf Müller[3], Juliane Schulze[1], Antje Vogelgesang[1]
[1]Experimentelle Neuroimmunologie, Neurologie; Universitätsmedizin, Greifswald, Deutschland, [2]Innere Medizin B, Greifswald, Deutschland, [3]Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland, Saarland, Deutschland

Hintergrund: Immunmodulatorische Ansätze stellen eine vielversprechende Strategie zur Verbesserung der Therapie nach einem Schlaganfall dar. Frühere Arbeiten zeigten, dass Soraphen A (SorA) die funktionelle Erholung nach einem Schlaganfall verbessert, unter anderem durch die Modulation von T-Zell-Antworten.
Ziele: Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die positiven Effekte von SorA nach einem Schlaganfall neben der Modulation von T-Zellen auch mit Veränderungen der B-Zell-Antwort verbunden sind.
Fragestellung: Welchen Einfluss hat SorA auf die Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen nach einem Schlaganfall unter einem durch Lipopolysaccharid (LPS) induzierten proinflammatorischen Zustand?
Methoden: Männliche Nur77GFP-Mäuse (12–14 Wochen) wurden einer transienten Okklusion der Arteria cerebri media (tMCAO) unterzogen. Zum Zeitpunkt der Reperfusion erhielten die Tiere intraperitoneal LPS oder Vehikel. SorA oder Vehikel wurde 2 Stunden später und anschließend täglich verabreicht.
Die Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen in Lunge, Milz, Blut und Lymphknoten wurden nach 16 Stunden sowie nach 2, 3 und 7 Tagen mittels Durchflusszytometrie untersucht. GFP diente dabei als Indikator für eine antigenspezifische Aktivierung.

Ergebnisse: Die deutlichsten Effekte von LPS und SorA auf die B-Zell-Populationen zeigten sich in der Lunge. SorA hob die durch LPS induzierte Reduktion der pulmonalen B-Zell-Zahl auf und verringerte die Anzahl der Plasmazellen. Sowohl SorA als auch LPS wirkten der durch den Schlaganfall bedingten Abnahme der B-Zell-Population in der Milz entgegen, unterschieden sich jedoch in ihren Auswirkungen auf einzelne B-Zell-Subpopulationen. Beide Behandlungen erhöhten die B-Zell-Aktivierung, während LPS zusätzlich die MHC-II-Expression modulierte. Im Gegensatz zu T-Zellen wurde die Art der B-Zell-Aktivierung durch SorA nicht beeinflusst.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass die positiven Effekte von SorA nach einem Schlaganfall nicht ausschließlich auf einer Modulation von T-Zellen beruhen, sondern auch mit Veränderungen der B-Zell-Antwort einhergehen. Insbesondere die organspezifischen Effekte auf unterschiedliche B-Zell-Subpopulationen sollten weiter untersucht werden, um die Wirkmechanismen von SorA nach einem Schlaganfall umfassend aufzuklären.

DGN-HT-88

Hochsynchrone Ausbreitung epileptiformer Aktivität und ihre strukturellen Korrelate im CD8$^+$-T-Zell-Modell der limbischen Enzephalitis

Paul Disse[1], Lara-Maria Preuth[1], Lisa Stürmer[1], Saskia Räuber[1], Sven G. Meuth[2], Rajeevan Narayanan Therpurakal[2], Nico Melzer[1]
[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Neuronale Übererregbarkeit ist ein zentrales pathophysiologisches Merkmal neuroimmunologischer Erkrankungen. Bei der limbischen Enzephalitis gehen epileptische Anfälle mit strukturellen Veränderungen des Hippocampus einher. Wie diese Veränderungen mit einer gestörten neuronalen Signalverarbeitung und der räumlichen Ausbreitung epileptiformer Aktivität zusammenhängen, ist unvollständig verstanden: Konventionelle elektrophysiologische Verfahren erfassen pathologische Aktivitätsmuster, bilden deren räumliche Beziehung zu zellulären und strukturellen Korrelaten jedoch kaum ab.
Ziele: Ziel der Studie war es, epileptiforme Netzwerkaktivität im Tiermodell der limbischen Enzephalitis räumlich und zeitlich hochauflösend zu charakterisieren und die elektrophysiologischen Befunde mit den zellulären und strukturellen Veränderungen desselben Hippocampus zusammenzuführen.
Fragestellung: Welche Parameter hippocampaler Netzwerkaktivität verändern sich im Modell der limbischen Enzephalitis, entlang welcher anatomischen Bahnen breitet sich die epileptiforme Aktivität aus, und mit welchen Immunzell- und E/I-Veränderungen ist die gesteigerte Erregbarkeit assoziiert?
Methoden: Als experimentelles Modell wurde das OVA-OT1-CD8 -Modell der limbischen Enzephalitis eingesetzt. OT1-Mäusen wurde ein rAAV-OVA-Testvektor oder ein rAAV-GFP-Kontrollvektor in die hippocampale CA1-Region injiziert; im Testmodell treten innerhalb weniger Tage epileptische Anfälle auf, die über mehrere Wochen persistieren. Die hippocampale Netzwerkaktivität wurde an akuten Hirnschnitten mittels High-Density-Multielektroden-Arrays (HD-MEA) analysiert. Ergänzend erfolgten histologische Untersuchungen zur Erfassung der Immunzellinfiltration sowie des Verhältnisses exzitatorischer und inhibitorischer Signalübertragung.
Ergebnisse: Der Hippocampus der Testtiere zeigte eine ausgeprägte Übererregbarkeit mit signifikant erhöhter Spike- und Burst-Frequenz, gesteigerter Burst-Intensität und vergrößerten Feldpotentialamplituden gegenüber Kontrollen. Die epileptiforme Aktivität breitete sich hochsynchron entlang der etablierten hippocampalen Erregungsbahnen aus und folgte damit nicht einem diffusen, sondern einem gerichteten Ausbreitungsmuster. Histologisch fand sich eine CD8 -T-Zell-Infiltration der CA1-Region, begleitet von einer Verschiebung des exzitatorisch-inhibitorischen Gleichgewichts zugunsten der Exzitation. Die Befunde deuten zudem auf eine Beteiligung veränderter Ionenkanalfunktion an der pathologischen Netzwerkaktivität hin.

Schlussfolgerungen: Im CD8$^+$-T-Zell-Modell der limbischen Enzephalitis geht die lokale T-Zell-Infiltration der CA1-Region mit einer Verschiebung des exzitatorisch-inhibitorischen Gleichgewichts und einer hochsynchronen Ausbreitung epileptiformer Aktivität entlang physiologischer hippocampaler Bahnen einher. Die Pathologie kapert damit offenbar die bestehende Netzwerkarchitektur, statt sie zu zerstören. Die Kopplung von HD-MEA-Analyse und Histologie erlaubt es, funktionelle Netzwerkveränderungen ortsaufgelöst mit ihren strukturellen Korrelaten zu verknüpfen, und identifiziert die gestörte inhibitorische Transmission als Ansatzpunkt für weiterführende therapeutische Untersuchungen.

DGN-IN-44

Long-Term Safety and Efficacy of Efgartigimod in gMG During ADAPT-SC+

Ratna Bhavaraju-Sanka[1], Carlo Antozzi[2], Jan De Bleecker[3], Wan-Yi Huang[4], Rosa H. Jimenez[4], Fien Verhamme[4], Li Liu[4], Denis Korobko[5], Andreas Meisel[6], Kimiaki Utsugisawa[7], Anna Kostera-Pruszczyk[8], Jan J. G. M. Verschuuren[9], Tuan Vu[10], Heinz Wiendl[11], James Howard[12]

[1]UT Health San Antonio, San Antonio, United States, [2]Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy, [3]Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, [4]argenx, Ghent, Belgium, [5]State Budgetary Healthcare Institution of Novosibirsk Region "The State Novosibirsk Regional Clinical Hospital", Novosibirsk, Russian Federation, [6]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, [7]Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan, [8]Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, [9]Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, [10]University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, United States, [11]Institute of Translational Neurology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany, [12]University of North Carolina, Chapel Hill, United States

Background: Efgartigimod, a human immunoglobulin G (IgG)1 antibody Fc fragment, blocks the neonatal Fc receptor, reducing pathogenic IgG autoantibody levels. During ADAPT-SC, subcutaneous (SC) efgartigimod coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20 (efgartigimod PH20) demonstrated noninferior total IgG reduction to intravenous (IV) efgartigimod in participants with generalized myasthenia gravis (gMG). Participants completing ADAPT-SC or enrolled in ADAPT+ (efgartigimod IV open-label extension) could enter the ADAPT-SC+ study.
Objectives: ADAPT-SC+ evaluated the long-term safety and efficacy of efgartigimod PH20 SC in participants with gMG.
Question: What supports the long-term use of efgartigimod PH20 SC in gMG?
Methods: Efgartigimod PH20 SC 1000 mg was administered in cycles of 4 once-weekly injections. Subsequent cycles were initiated based on clinical evaluation (Year 1, ≥4 weeks between cycles; Year 2 and onward, ≥1 week between cycles following protocol amendment). Safety was assessed using incidence and severity of treatment-emergent adverse events (TEAEs). Clinical efficacy was assessed using Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) scores.
Results: During ADAPT-SC+, 180 adult participants received ≥1 efgartigimod PH20 SC injection (mean [SD] study duration, 2.6 [0.9] years; 459.4 participant years of follow-up). TEAEs were predominantly mild or moderate. Efgartigimod PH20 SC remained well tolerated in participants whose cycle intervals shortened after Year 1. MG-ADL total score improvements in anti-acetylcholine receptor antibody–positive (AChR-Ab+) participants were observed by Week 1 and sustained through Week 163. In total, 59.2% of AChR-Ab+ participants achieved minimal symptom expression (MSE; MG-ADL score, 0–1) at any time; of these, 83.3% sustained MSE during consecutive assessments over ≥8 weeks. Additional long-term efficacy analyses will be presented.
Conclusions: Long-term treatment with efgartigimod PH20 SC was well tolerated and efficacious in patients with gMG.

DGN-IN-45

Early FcRn Blockade with Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis

Niklas Huntemann[1], Axel Haarmann[2], Heidrun Krämer-Best[3], Tim Hagenacker[4], Tobias Hegelmaier[5], Norma Krümmer[6], Christiane Schneider-Gold[7]

[1]Medical Faculty, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [2]University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany, [3]Justus Liebig University of Giessen, Giessen, Germany, [4]Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Medicine Essen, Essen, Germany, [5]Hannover Medical School, Hannover, Germany, [6]Klinikum Altenburger Land, Altenburg, Germany, [7]St. Josef Hospital, Ruhr-University of Bochum, Bochum, Germany

Background: Generalized myasthenia gravis (gMG) is an autoimmune disorder driven by pathogenic immunoglobulin G (IgG) autoantibodies that disrupt neuromuscular transmission, leading to fluctuating muscle weakness. Efgartigimod, a human Fc IgG1 fragment administered in individualized cyclic treatment courses, blocks the neonatal Fc receptor (FcRn) and accelerates IgG degradation, thereby lowering circulating pathogenic antibody levels. Given that prolonged exposure to pathogenic autoantibodies might amplify neuromuscular junction (NMJ) damage in gMG, prompt FcRn blockade provides a theoretically compelling approach to preserve NMJ integrity and translate into sustained clinical improvement.

Objectives: To assess the clinical efficacy and safety of early treatment intensification with efgartigimod in gMG, defined as therapy initiation within 24 months of diagnosis.

Question: What are the real-world clinical outcomes associated with early efgartigimod use in gMG?

Methods: We conducted a retrospective, multicenter cohort study across seven German specialized MG centers and identified patients who received their first efgartigimod dose within the predefined 24-month period following diagnosis. Outcome measures comprised established MG scores as well as safety parameters. Data were collected retrospectively at baseline (BL) and at Months 1, 3, 6, and 12. Patients with at least two follow-up visits were included. Because individualized dosing cycles can cause fluctuations in the mentioned outcome parameters, the best response observed for each patient during follow-up was used for analysis.

Results: Our cohort comprised 23 gMG patients with a mean latency from diagnosis to first efgartigimod administration of 10.6 months (SD ± 7.7 months). Early initiation of FcRn blockade in the disease course led to rapid and sustained therapeutic benefits; MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) scores improved from 8.3 ± 4.3 to 3.4 ± 2.3 after 1 year, with a mean maximal individual reduction of −5.7 ± 3.3 points (P<0.001). By Month 12, mean Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score declined from 11.3 ± 6.0 to 3.2 ± 2.8 (P=0.0001).

At the best individual follow-up visit, 87% of patients achieved a Patient Acceptable Symptom State according to QMG criteria (≤3 points; BL: 35%; P=0.0007) and 45% with respect to the MG-ADL (≤2 points; BL: 5%; P=0.0039). Clinically meaningful improvement occurred in 87% (QMG) and 73% (MG-ADL) of patients, while minimal symptom expression was achieved in nine (41%) patients.

Consistent with these findings, quality of life increased substantially with MG Quality of Life-15 scores, declining from 32.4 ± 10.8 to 19.6 ± 14.0 (P=0.0002). Evidence of steroid sparing was demonstrated by a reduction in mean daily prednisolone doses from 25.5 ± 18.7 mg to 5.9 ± 3.8 mg (P=0.0005). Efgartigimod treatment was well tolerated, with no withdrawals and no emergence of new safety signals. An updated analysis will be presented at the congress.

Conclusions: Early efgartigimod initiation in gMG was associated with rapid and durable clinical improvement and high responder rates, while substantially reducing corticosteroid dosage. This retrospective multicenter real-world analysis indicates that targeting pathogenic IgG via FcRn blockade early in the disease course can yield meaningful benefits, potentially preventing disease progression and structural NMJ damage.

DGN-IN-60

Unmet Need Among Patients with CIDP Treated with Immunoglobulin

Clémence Arvin-Berod[1], Swapna Karkare[2], Febe Brackx[3], Arash Mahajerin[2], Dustin Nowacek[2], Lucas Van de Veire[3], Rabiyah Sahar[4], Yasmin Taylor[4], Jack Wright[4], Jonathan Decourcy[4], Sarah Dewilde[3]
[1]argenx BV, Ghent, Belgium, [2]argenx US Inc, Boston, United States, [3]Services in Health Economics (SHE), Brussels, Belgium, [4]Adelphi Real World, Bollington, United Kingdom

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a neurological disorder that causes weakness and sensory symptoms.
Objectives: This study seeks to characterize the real-world experience of patients with CIDP treated with intravenous/subcutaneous immunoglobulin (IVIg/SCIg).
Question: How do patients with CIDP perceive their treatment experience with IVIg/SCIg, and what unmet needs remain?
Methods: This secondary analysis used matched data from patients prescribed IVIg/SCIg and their neurologists, collected through the Adelphi CIDP Disease Specific Programme™ (September 2022-April 2023). This real-world, cross-sectional survey captured demographics, treatment history and satisfaction, employment status, and use of a caregiver and mobility aids across the US, UK, France, Germany, Italy, Spain, and Japan.
Results: Patients receiving IVIg/SCIg were 43% (108/251) of the total sample. Mean (SD) age was 54.3 (14.1) years and 59% (64/108) were male. Median (IQR) time since treatment had begun was 1.8 (0.8-3.7) years. The top patient-reported treatment goals were "regaining control/function of arms and/or legs" (33/105), "improving overall quality of life" (25/105), and "improving balance and coordination" (20/105). Despite treatment, 47% (51/108) reported moderate-to-severe symptoms, including leg weakness (78/107), numbness (74/107), tingling sensations (67/107), loss of balance/falling (62/107) and difficulty walking (53/107). Half of physicians were very satisfied with the current regimen, compared to only 14% (14/98) of patients. Nearly two thirds (67/108) required mobility aids, most commonly a cane (35/67), shower chair (35/67), and support railings (34/67). A third (32/106) needed caregiver help, usually from a partner/spouse (27/32). Of the patients who were retired (24/108), unemployed (14/108), on long-term sick leave (11/108), or working part time (8/108), over half (28/53) cited CIDP as the cause. Of those employed, nearly a quarter (9/39) had missed time from work (mean 10.6 hours) within the last 7 days due to CIDP.
Conclusions: There remains an unmet need in CIDP patients receiving IVIg/SCIg due to reduced productivity, a high need for mobility aids, and some requiring caregiver help in daily life.

DGN-IN-105

Minimal symptom expression in MG: A Phase 3 rozanolixizumab analysis

Jana Zschüntzsch[1], Ali Habib[2], Zabeen K. Mahuwala[3], Renato Mantegazza[4], Robert Pascuzzi[5], Sabrina Sacconi[6], John Vissing[7], Tuan Vu[8], Joel Baldwin[9], Thaïs Tarancón[10], Vera Bril[11]

[1]University Medical Center, Department of Neurology, Goettingen, Germany, [2]University of California, MDA ALS & Neuromuscular Center, Department of Neurology, Irvine, CA, United States, [3]University of Kentucky, Department of Neuromuscular Medicine, Epilepsy and Clinical Neurophysiology, Lexington, KY, United States, [4]Istituto Neurologico Carlo Besta, Emeritus and Past Director, Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Fondazione IRCCS, Milan, Italy, [5]Indiana University Health, Neurology Department, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, United States, [6]Université Côte d'Azur, Peripheral Nervous System & Muscle Department, Pasteur 2 Hospital, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France, [7]University of Copenhagen, Copenhagen Neuromuscular Center, Department of Neurology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, [8]University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology, Tampa, FL, United States, [9]UCB, Slough, United Kingdom, [10]UCB, Madrid, Spain, [11]University of Toronto, Ellen and Martin Prosserman Centre for Neuromuscular Diseases, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Background: In the Phase 3 MycarinG study (NCT03971422) and its open-label extension studies, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) responder rates (≥2-point improvement in MG-ADL score) of ≥63.7% were observed in Cycles 1–13 of rozanolixizumab treatment in patients with generalised myasthenia gravis (gMG). Attaining minimal symptom expression (MSE), defined as an MG-ADL score of 0 or 1, is considered a stringent goal for treatment in gMG.

Objectives: The objective of this *post hoc* analysis was to assess the achievement of MSE across rozanolixizumab treatment cycles, stratified by MSE response in Cycle 1.

Methods: In MycarinG, patients were randomised 1:1:1 to once-weekly placebo, rozanolixizumab 7 mg/kg or rozanolixizumab 10 mg/kg for 6 weeks. In MG0004 (NCT04124965), patients received once-weekly rozanolixizumab 7 mg/kg or 10 mg/kg for ≤52 weeks. In MG0007 (NCT04650854), after an initial 6-week cycle (rozanolixizumab 7 mg/kg or 10 mg/kg), further cycles were administered on symptom worsening at the investigator's discretion.

Final efficacy data were pooled across MycarinG, MG0004 (first 6 weeks) and MG0007 for patients with ≥2 symptom-driven rozanolixizumab cycles. The proportion of patients who achieved MSE (MG-ADL score: 0 or 1) at any time during treatment or observation in each symptom-driven cycle up to Cycle 13 was analysed *post hoc* based on MSE achievement in Cycle 1.

Results: Overall, 129 patients were assessed. In Cycle 1, 27.9% (36/129) of patients were MSE responders. Among Cycle 1 MSE responders, subsequent MSE rates were ≥60.0% in each cycle (Cycle 2–13). Among Cycle 1 MSE non-responders, 19.4% achieved MSE in a subsequent cycle (up to Cycle 13; median number of additional cycles received: 6). In every cycle (1–13), almost all patients who achieved MSE did so within the 6-week treatment period; rapid onset (1 week) was seen in some patients.

Conclusions: For patients with gMG who achieved MSE in Cycle 1, within each subsequent cycle, the majority achieved MSE, suggesting consistent efficacy with long-term rozanolixizumab treatment.

Funding: UCB.

DGN-IN-157

Insights into nipocalimab-neonatal fragment crystallizable receptor structure, binding affinity, and inhibition of immunoglobulin G recycling: Comparison with efgartigimod

Nilufer Seth[1], Rui Xu[2], Brian Stoveken[3], Matthew Duprie[3], Samuel Sihapong[2], Traymon Beavers[3], Leona Ling[1], Maria Ait-Tihyaty[4], John Sheehan[5], Jeremias Motte[6], Tuan Vu[7]

[1]Johnson & Johnson, Cambridge, MA, United States, [2]Johnson & Johnson, San Diego, CA, United States, [3]Johnson & Johnson, Spring House, PA, United States, [4]Johnson & Johnson, Raritan, NJ, United States, [5]Johnson & Johnson, Titusville, NJ, United States, [6]Ruhr University Bochum, St. Josef-Hospital Bochum University Hospital Department of Neurology, Bochum, Germany, [7]University of South Florida, Tampa, United States

Background: Nipocalimab is a fully human aglycosylated monoclonal antibody with high affinity and specificity for human neonatal fragment crystallizable receptor (FcRn) with a dissociation-constant (KD) of ≤31.7 pM at pH 6.0 and KD ≤57.8 pM at pH 7.4. Nipocalimab blocks the binding of immunoglobulin G (IgG) to FcRn, resulting in decreased circulating IgG levels, including pathogenic IgG. Nipocalimab is being studied in several autoantibody and alloantibody diseases and has been approved for use in anti-AChR (anti-acetylcholine receptor) and anti-MuSK (anti-muscle-specific kinase) antibody positive adult and adolescent (>12 years) patients with generalized myasthenia gravis (gMG).

Objective: To compare FcRn blockers, nipocalimab vs efgartigimod, with respect to their structural interactions with FcRn, binding affinities to FcRn, and potency of inhibition of IgG recycling in human aortic endothelial cells (HAECs).

Methods: Nipocalimab binding epitopes on FcRn were determined using X-ray crystallography. Efgartigimod-FcRn complex structure was modeled based on the FcRn-IgG structure. Binding affinities were determined using surface plasmon resonance. Effects on IgG recycling were determined using an HAECs-based assay.

Results: Nipocalimab has a ~56% larger binding interface with FcRn (1017.5 square angstroms) compared with efgartigimod (651.3 square angstroms). Nipocalimab binds with high affinity (KD≤58pM at pH 7.4 and KD≤32pM at pH 6.0) to FcRn at both neutral and acidic pH, with over 3500-fold and 500-fold greater binding affinity than efgartigimod, respectively. Efgartigimod has a much lower, pH-dependent binding affinity (KD=208 nM at pH 7.4 and KD=16 nM at pH 6). In cell-based assays nipocalimab was more potent (~300-fold; 378-fold for IgG1 and IgG2, 286-fold for IgG4) compared with efgartigimod in inhibiting IgG recycling.

Conclusion: There are differences in the binding epitopes, binding affinities, and inhibition of IgG recycling between nipocalimab and efgartigimod, with nipocalimab demonstrating a larger binding interface with FcRn, a greater binding affinity and greater in-vitro inhibition of IgG recycling.

Disclosures:

Nilufer Seth, Rui Xu, Brian Stoveken, Matthew DuPrie, Samuel Sihapong, Traymon Beavers, Leona Ling, and **John J. Sheehan**: Employee of Johnson & Johnson and may hold stocks or stock options in Johnson & Johnson.

Jeremias Motte: Stock ownership from Amgen, Bayer, Edwards Lifesciences, Merck, Fresenius, BioNTech, Sandoz and Sanofi; received travel grants from Biogen idec, Novartis AG, Teva and Eisai GmbH, Johnson and Johnson, serves on scientific advisory boards for Johnson and Johnson, Novartis, Candit, has received speaker honoraria from Novartis, Johnson and Johnson, Roche, Alexion, and research funding from Klaus Tschira Foundation, Ruhr-University Bochum (FoRUM program), Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Hertie Foundation, Novartis, and Kyverna, not related to this work."

Tuan Vu: MG related research or grant support: Alexion/AstraZeneca Rare Disease, Amgen, argenx, Cartesians, COUR, Dianthus, Johnson & Johnson, Immunovant, NMD Pharma, Regeneron, and UCB; consultant &/or speaker bureau: Alexion, argenx, CSL Behring, Amgen, Johnson & Johnson, ImmunAbs, and Dianthus.

Maria Ait-Tihyaty: Was an employee of Johnson & Johnson at the time of study.

Funding: This work was funded by Johnson & Johnson.

DGN-IN-159

Impact of Efgartigimod on INCAT Scores: ADHERE/ADHERE+ Post Hoc Analysis

Christian Eggers[1], Ratna Bhavaraju-Sanka[2], Olaf Hoffmann[3], Patrick Kwon[4], Eduardo Nobile-Orazio[5], Thomas Skripuletz[6], Arne De Roeck[7], Arie Gafson[7], Anneleen Remmerie[7], Pieter van Doorn[8]

[1]Kepler University Hospital, Linz, Austria, [2]UT Health San Antonio, San Antonio, United States, [3]Universitätsklinikum Ruppin Brandenburg, Neuruppin, Germany, [4]NYU Grossman School of Medicine, New York, United States, [5]University of Milan, Milan, Italy, [6]Hannover Medical School, Hannover, Germany, [7]argenx, Ghent, Belgium, [8]Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

Background: Efgartigimod, a human immunoglobulin G (IgG)1 antibody Fc fragment, blocks the neonatal Fc receptor, reducing pathogenic IgG autoantibody levels. The multistage, double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal ADHERE study (NCT04281472) and open-label extension ADHERE+ (NCT04280718) assessed the efficacy and safety of efgartigimod PH20 subcutaneous (SC) in participants with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). The adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (aINCAT) score is a standard measure of arm and leg disability in CIDP, and was used to measure the efficacy of efgartigimod PH20 SC in ADHERE and ADHERE+.

Objectives: This *post hoc* analysis of ADHERE/ADHERE+ assessed the impact of efgartigimod PH20 SC treatment on aINCAT scores in participants with CIDP.

Question: Is minimal disability an achievable treatment outcome in CIDP?

Methods: Enrolled participants with CIDP (standard treatments withdrawn during run-in) had active disease and received open-label, weekly efgartigimod PH20 SC 1000 mg (stage A). Responders were randomized (1:1) to weekly efgartigimod PH20 SC 1000 mg or placebo (stage B). Participants with clinical deterioration in stage B, ongoing in stage B at time of 88th relapse, or who completed ADHERE could enter ADHERE+ (weekly efgartigimod PH20 SC 1000 mg).

This *post hoc* analysis reports the percentage of participants who reported an improvement in their INCAT scores to normal or near-normal functional ability (ie, INCAT score ≤1) in the ADHERE/ADHERE+ trial (interim analysis; data cutoff: December 19, 2025). Safety and tolerability were assessed.

Results: No participants at ADHERE run-in baseline (n=191) or stage A baseline (n=220) had an INCAT score ≤1. At stage B baseline, 12.7% (28/221) of stage A responders had an INCAT score ≤1 (13 of 28 participants were randomized to placebo). At stage B last assessment, 18.0% (20/111) efgartigimod-treated and 6.4% (7/109) placebo-treated participants had an INCAT score ≤1. During ADHERE+, 39.3% (77/196) of stage A responders reached an INCAT score ≤1 at any point (best assessment). Among stage A responders who enrolled into ADHERE+ and reached an INCAT score ≤1, 80.5% (62/77) reported ≥2 consecutive visits with an INCAT score ≤1.

Additionally, during ADHERE+, efgartigimod PH20-treated participants who reached an INCAT score ≤1 reported a higher magnitude of improvement across all efficacy outcomes (ie, aINCAT and Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale centile metric scores and grip strength) compared with those who did not reach an INCAT score ≤1. Treatment-emergent adverse events were mild/moderate in severity.

Conclusions: Treatment with efgartigimod PH20 SC can support patients with CIDP to attain an INCAT score of 0 or 1, which is indicative of normal to near-normal functional ability. Achieving an INCAT score of 0 or 1 was associated with greater improvement from stage A baseline across all efficacy measures in efgartigimod PH20-treated participants, with improvements remaining clinically meaningful regardless of threshold attainment. Efgartigimod PH20 SC was generally well tolerated across ADHERE/ADHERE+.

DGN-IN-160

Real-World Use of Efgartigimod in CIDP: ADHERE REAL Study Design

Benjamin Knier[1,2], Jana Zschüntzsch[3], Jeffrey Allen[4], Filip Eftimov[5], Désirée Gneissl[6], Saman Haghighi[6], Geoffrey Istas[6], Chris Pashos[6], Rebecca Traub[7], Chafic Karam[8]

[1]Diak-Klinikum Landkreis Schwäbisch Hall, Schwäbisch Hall, Germany, [2]TUM Klinikum rechts der Isar, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Germany, [3]University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany, [4]University of Minnesota, Minneapolis, United States, [5]Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, [6]argenx, Ghent, Belgium, [7]University of North Carolina, Chapel Hill, United States, [8]University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), an immune-mediated neuropathy, causes progressive muscle weakness and sensory disturbance. Efgartigimod, a human immunoglobulin (Ig)G1 antibody Fc fragment, reduces IgG recycling by blocking the neonatal Fc receptor, reducing impact on CIDP pathophysiology. The efficacy and safety of subcutaneous (SC) efgartigimod PH20 in patients with CIDP was demonstrated in the registrational ADHERE trial.

Objectives: ADHERE REAL will assess the real-world effectiveness of efgartigimod PH20 SC in patients with CIDP and describe their treatment journey and healthcare resource utilization.

Question: How is efgartigimod PH20 SC being integrated into CIDP management in clinical practice?

Methods: This real-world, prospective, multicenter study will assess adults with CIDP across the US and Germany. Patients will be efgartigimod PH20-naïve at screening and initiate treatment in routine clinical practice. Clinician-assessed and patient-reported outcomes will be recorded regularly, and treatment/dosage changes or relapses will be recorded.

Results: Change over time in scores, including adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment and Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, will assess real-world effectiveness of efgartigimod PH20 SC and will be monitored via patient questionnaires, nurse assessments, and medical record review. Proportions of participants with CIDP relapse and with evidence of clinical improvement will be assessed.

Assessment of patient treatment journeys will include disease course, comorbidities, previous CIDP treatments, modifications, and timing/rationale for treatment modifications. Healthcare resource utilization will be assessed by frequency, duration, and reasons for healthcare provider follow-ups, emergency room visits, and hospitalizations. As of June 2026, 59 participants have been enrolled in Germany; enrollment has begun in the US.

Conclusions: This study will expand on the ADHERE trial and provide insights into the real-world usage of efgartigimod in patients with CIDP.

DGN-IN-173

Comparing Longitudinal Treatment-related Adverse Risks of Infection in Generalized Myasthenia Gravis

Svetlana Faktorovich[1], Phuong Phan[2], Shirali Pandya[2], Casey Church[3], Dongxiao Zhang[3], Michael Blackowicz[2]
[1]Baptist Health South Florida, Boca Raton, United States, [2]Alexion AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States, [3]Veeva Systems Inc., Boston, United States

Background: Myasthenia gravis (MG) is a neuromuscular disorder characterized by fluctuating muscle weakness. Approved biologic options for generalized MG include complement inhibitors (e.g., ravulizumab) and FcRn antagonists (e.g., efgartigimod, rozanolixizumab), while B-cell-targeted agents (e.g., rituximab) are sometimes used off-label. While safety of these approved agents has been characterized in clinical trials, additional real-world evidence is needed to evaluate longer-term infection risks. The objective of this study is to estimate and compare the real-world infection rates associated with gMG treatments.
Methods: This study was a retrospective longitudinal cohort study of patients with MG using the Veeva Compass claims database from January 2017 to August 2025. Patients with MG initiating ravulizumab, efgartigimod, rozanolixizumab, or rituximab were identified, with index date as first treatment initiation. Infections were identified by diagnosis code, excluding duplicates using date of service, pathogen, and affected organ system. Baseline characteristics and crude infection rates were summarized by treatment. Negative-binomial generalized estimating equations was used to compare annual infection rates across cohort, with adjustment for prespecified covariates, including concomitant corticosteroids, non-steroidal immunosuppressive therapies, and Charlson Comorbidity Index.
Results: Of 1,515 patients, 689 (46.1%) initiated rituximab, 555 (36.6%) efgartigimod, 218 (14.4%) ravulizumab, and 53 (3.5%) rozanolixizumab. After confounder adjustment, both efgartigimod and rituximab showed statistically significantly higher infection rates versus ravulizumab – efgartigimod by 47% (IRR=1.47, 95% CI: 1.17–1.84, p<0.001) and rituximab by 46% (IRR=1.46, 95% CI: 1.23–1.72, p<0.001). Rozanolixizumab suggested a similar trend but was underpowered to detect differences due to small sample size (IRR=1.34, 95% CI: 0.85–2.11, p=0.208).
Conclusion: This study observed lower infection rates in patients receiving ravulizumab compared to those receiving other biologic therapies for gMG. Understanding real-world, long-term infection risk profiles for these drugs could help inform treatment decisions for MG, particularly for patients at higher risk of infection or infection-related complications.

DGN-IN-179

Wirksamkeit und Sicherheit von IgPro20 (Hizentra®) bei chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie: Ergebnisse einer nicht-interventionellen Studie

Thomas Skripuletz[1], Fabian Klostermann[2], Stefan Gingele[1], Dietmar Pfründer[3], Klara Reisch[4]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland, [3]Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war D.P. Mitarbeiter der CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland, [4]CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie ist eine seltene immunvermittelte Neuropathie, die häufig eine langfristige immunmodulatorische Therapie erfordert. IgPro20 (Hizentra®), ein 20%iges subkutanes Immunglobulin (SCIG), hat in klinischen Studien Wirksamkeit und gute Verträglichkeit gezeigt; Real-World-Daten sind jedoch begrenzt.

Ziele: Bewertung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von IgPro20 unter Alltagsbedingungen bei Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie in Deutschland.
Methoden: Es wurde eine prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Studie von August 2011 bis September 2021 in Deutschland durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine zugelassene Indikation von IgPro20 aufwiesen. Die Beobachtung erfolgte über 12 Monate mit Visiten im 3-Monats-Intervall. Erhoben wurden demografische Daten, Vortherapien, IgPro20-Dosierung, IgG-Serumspiegel, klinische Parameter (INCAT-Score, Griffstärke), die Einschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Arzt und Patient sowie Sicherheitsdaten. Die Auswertung erfolgte deskriptiv im Full Analysis Set (≥ 1 IgPro20-Dosis).
Ergebnisse: Insgesamt wurden in 4 Zentren 69 Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie eingeschlossen (mittleres Alter 60,8 Jahre; 66,7 % männlich). 98,6 % der Patienten hatten eine vorherige Immunglobulintherapie. Die initial gewählte IgPro20-Dosierung wurde über 12 Monate im Wesentlichen beibehalten; die mittlere wöchentliche Dosis betrug 292 mg/kg. Gleichzeitig blieben die IgG-Spiegel stabil (mittlerer IgG-Serumspiegel: 19,4 g/l). Die Anwendung erfolgte überwiegend durch die Patienten im Rahmen der Heimselbsttherapie. Die klinische Wirksamkeit zeigte sich in stabilen INCAT-Scores, was auf eine Erhaltung des funktionellen Status hinweist (Abb. 1). Im Verlauf zeigte sich ein leichter Rückgang der Greifkraft, was darauf hindeutet, dass trotz insgesamt stabiler Erkrankung unter Therapie geringfügige funktionelle Verschlechterungen auftreten können. Die Behandlung wurde von Patienten und Ärzten überwiegend als gut oder sehr gut wirksam bewertet.

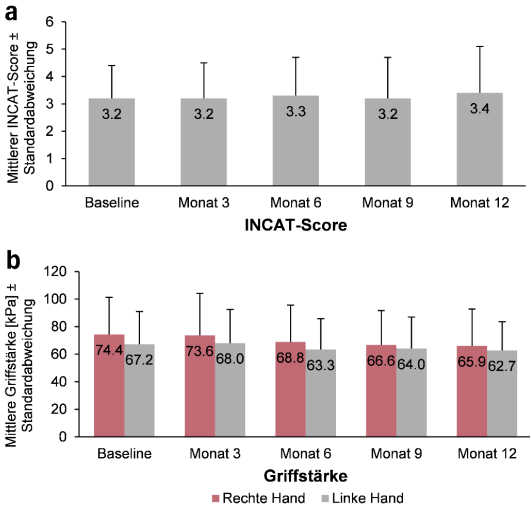


Abbildung 1: INCAT-Score (a) und Griffstärke (b) bei den Visiten, bezogen auf Patienten mit vollständigen Daten bei allen Visiten.

IgPro20 erwies sich in der Studie als gut verträglich: Die Mehrheit der Bewertungen lag im Bereich gut/sehr gut. Es wurden sechs unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei einem Patienten (1,4 %) berichtet (Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Erbrechen); keine davon war schwerwiegend. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf.
Schlussfolgerungen: Diese Real-World-Daten zeigen, dass IgPro20 bei chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie eine gute Wirksamkeit sowie ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist. Die stabilen klinischen Verläufe unterstützen den Einsatz als Heimselbsttherapie. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten kontrollierter klinischer Studien und ergänzen die Evidenz für den Einsatz in der Routineversorgung.

DGN-IN-183

Patient-Reported Outcomes and Safety of Empasiprubart in Multifocal Motor Neuropathy

Mamatha Pasnoor[1], Katie Beadon[2], Karissa L. Gable[3], Thomas Harbo[4], Channa Hewamadduma[5,6], Chafic Karam[7], Stéphanie Cadour[8], Emma Persson[9], Miodrag Vujcic[9], Luis Querol[10,11], Jeffrey Allen[12], Stojan Peric[13]

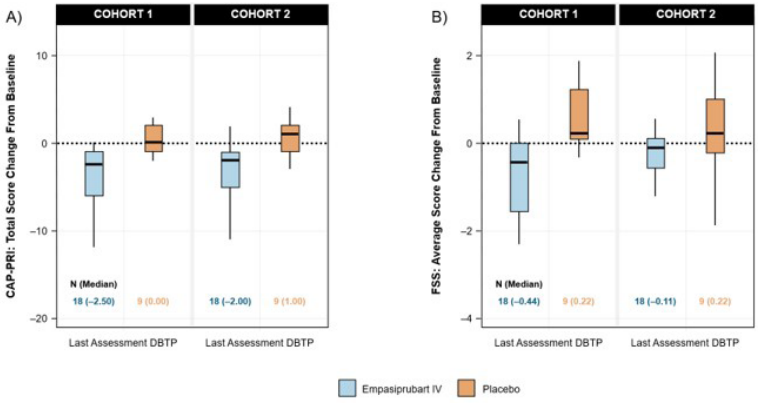
[1]University of Kansas Medical Center, Kansas City, United States, [2]University of British Columbia, Vancouver, Canada, [3]Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, United States, [4]Aarhus University, Aarhus, Denmark, [5]Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom, [6]Sheffield Institute of Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom, [7]University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, United States, [8]argenx via PPD, part of Thermo Fisher Scientific, Ghent, Belgium, [9]argenx, Ghent, Belgium, [10]Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, [11]Centro De Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain, [12]University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States, [13]University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Background: Multifocal motor neuropathy (MMN) is a rare, chronic, predominantly complement-driven neuropathy, causing axonal degeneration and progressive, disabling, asymmetric limb weakness. Empasiprubart binds C2, blocking the classical and lectin complement pathways while leaving the alternative pathway intact. The phase 2 ARDA study (NCT05225675) assessed safety and efficacy of empasiprubart in adults with MMN.

Objectives: To evaluate patient-reported outcomes (PROs) with empasiprubart versus placebo in adults with MMN in the phase 2 ARDA study.

Question: What were the PROs with empasiprubart in adults with MMN in the phase 2 ARDA study?

Methods: Enrolled participants had probable/definite MMN (2010 European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guidelines) and proven intravenous immunoglobulin (IVIg) dependency and were on a stable IVIg regimen before randomisation. Participants were assigned to 1 of 2 dosing cohorts, each randomised 2:1 to empasiprubart or placebo. Efficacy endpoints included PROs measured by the Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index (CAP-PRI), the Fatigue Severity Scale (FSS), the Patient Global Impression of Change (PGI-C), the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-14), and the Health-Related Productivity Questionnaire (HRPQ). Safety and tolerability were evaluated throughout the study.



CAP-PRI, Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index; DBTP, double-blinded treatment period; FSS, Fatigue Severity Scale.

*Negative values indicate improvement (lower CAP-PRI scores = reduced burden). †Decrease in FSS score reflects improvement (lower scores = reduced fatigue severity).

Figure 1. Box plots of A) CAP-PRI total score and B) FSS† average score of change from baseline at last assessment during DBTP.*

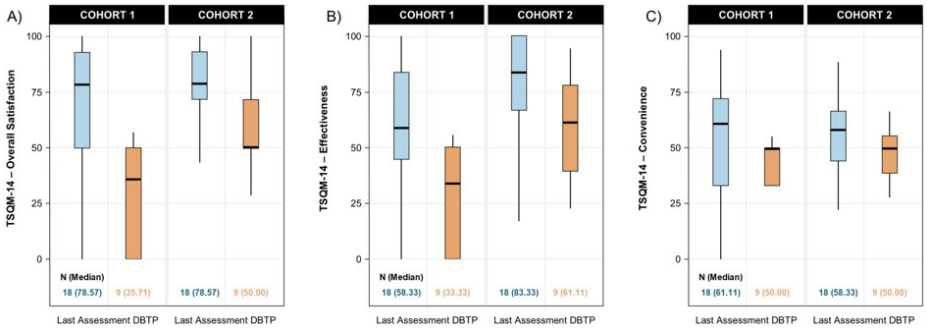


Figure 2.

	Cohort 1				Cohort 2			
	Baseline		Time of last assessment DBTP		Baseline		Time of last assessment DBTP	
	Empasiprubart (n=10)	Placebo (n=3)	Empasiprubart (n=10)	Placebo (n=3)	Empasiprubart (n=11)	Placebo (n=4)	Empasiprubart (n=11)	Placebo (n=4)
Percentage of total hours lost for work for employed or partially employed participants, median (Q1–Q3)	12.7 (6.6–26.3)	4.4 (0.4–8.0)	10.0 (0.0–15.0)	36.0 (0.0–46.0)	7.5 (0.0–16.8)	6.3 (0.4–17.8)	0.0 (0.0–12.1)	24.2 (17.5–37.8)
	Cohort 1				Cohort 2			
	Baseline		Time of last assessment DBTP		Baseline		Time of last assessment DBTP	
	Empasiprubart (n=17)	Placebo (n=8)	Empasiprubart (n=17)	Placebo (n=8)	Empasiprubart (n=16)	Placebo (n=9)	Empasiprubart (n=16)	Placebo (n=9)
Percentage of total hours lost for household chores activities at baseline, median (Q1–Q3)	8.0 (1.0–12.5)	2.4 (2.0–3.4)	33.3 (10.0–60.0)	20.0 (12.5–64.5)	3.0 (0.3–7.0)	7.5 (2.0–10.4)	15.0 (0.0–35.0)	43.8 (27.6–60.0)

DBTP, double-blinded treatment period; HRPQ, Health-Related Productivity Questionnaire.

Table 1. HRPQ results for work activities and for household chores activities.

Results: Overall, 27 participants (empasiprubart, n=18; placebo, n=9) were randomised per cohort (total N=54). Participants in cohort 2 were older, with longer duration of disease and time since first IVIg treatment versus cohort 1. Overall, empasiprubart was generally well tolerated. Most adverse events were mild/moderate. Improvements in PROs were generally observed with empasiprubart compared with placebo in both cohorts, including CAP-PRI (Figure 1A), FSS (Figure 1B), PGI-C (improvement: 94% vs 11% in cohort 1; 83% vs 44% in cohort 2), TSQM-14 (Figure 2A–C), and HRPQ (Table 1).

Conclusions: Empasiprubart improved PROs versus placebo, with patients consistently reporting less fatigue and better quality of life.

DGN-IN-188

Bioequivalence and effectiveness of self-administered zilucoplan: Auto-injector versus pre-filled syringe

Babak Boroojerdi[1], James Howard[2], Yessar Hussain[3], Jan Ilkowski[4], Bhupendra Khatri[5], M. Isabel Leite[6], Richard J. Nowak[7], Mary Petrulis[8], Syed Shah[9], Tuan Vu[10], Melissa Brock[11], Ann Cleverly[12], Eumorphia Maria Delicha[13], Amirhossein Hajihosseini[14], Miguel Angel Hernandez[15], Puneet Singh[12], Marek Smilowski[16]

[1]UCB, Monheim, Germany,

[2]The University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, NC, United States, [3]The University of Texas at Austin, Department of Neurology, Dell Medical School, Austin, TX, United States, [4]Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej NEURO – KARD, Poznań, Poland, [5]The Regional MS Center and Center for Neurological Disorders, Milwaukee, WI, United States, [6]University of Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford, United Kingdom, [7]Yale School of Medicine, Department of Neurology, New Haven, CT, United States, [8]The Ohio State University Wexner Medical Center, Department of Neurology, Columbus, OH, United States, [9]Neurology and Sleep Disorders Clinic, Columbia, OH, United States, [10]University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology, Tampa, FL, United States, [11]UCB, Raleigh, NC, United States, [12]UCB, Slough, United Kingdom, [13]UCB, Braine l'Alleud, Belgium, [14]UCB, Cambridge, MA, United States, [15]UCB, Madrid, Spain, [16]Neurologia Slaska Medical Centre, Katowice, Poland

Background: Zilucoplan is a potent complement component 5 inhibitor approved for the treatment of anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalised myasthenia gravis (gMG), self-administered via a pre-filled syringe. Using a pre-filled auto-injector pen may facilitate drug administration.

Objectives: The aim of the DV0012 study (NCT06511076) was to establish the bioequivalence of zilucoplan pharmacokinetics (PK) after a single subcutaneous injection with zilucoplan pre-filled auto-injector pen (ZLP-AI) and pre-filled syringe (ZLP-PFS) in healthy volunteers. The aim of the DV0013 study (NCT06471361) was to evaluate the effectiveness and safety of ZLP-AI self-administration in patients with gMG.

Methods: DV0012 was a Phase 1, open-label, single-centre, two-period crossover study in healthy adult volunteers randomised 1:1 to one of two treatment sequences: a single injection with ZLP-AI then ZLP-PFS, or ZLP-PFS then ZLP-AI. Primary PK parameters estimated were area under the curve from 0 to infinity (AUC), area under the curve from 0 to the last quantifiable concentration (AUC_{0-t}) and maximum observed concentration (C_{max}). DV0013 was a Phase 3b, open-label, multicentre study, in patients with gMG either participating in RAISE-XT (NCT04225871) or receiving commercially administered zilucoplan; patients self-administered once-daily ZLP-AI.

The primary objective was the effective ZLP-AI self-administration through to Day 14, defined as investigator-confirmed complete dose delivery. Satisfaction with self-injection, measured by the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ, domain scores 0–10), and safety were also assessed.

Results: In DV0012 (N=14), the ratios of geometric least-squares means (90% confidence interval [CI]) for ZLP-AI:ZLP-PFS were 0.98 (0.95, 1.01), 0.98 (0.95, 1.01) and 1.00 (0.96, 1.04) for AUC, AUC_{0-t} and C_{max}, respectively. In DV0013 (N=31), complete dose delivery was achieved for 99.8% (95% CI: 98.8, 100) of ZLP-AIs. Treatment-emergent adverse events were reported by 22.6% (n/N=7/31) of patients; all were mild and non-serious. At Day 14, median (range) "satisfaction with self-injection" SIAQ domain score was 8.9 (6–10).

Conclusions: Zilucoplan bioequivalence was established in healthy volunteers between ZLP-AI and ZLP-PFS. Self-administration with ZLP-AI achieved high complete dose delivery and self-injection satisfaction, and was well-tolerated in patients with gMG, suggesting that ZLP-AI is an effective alternative for zilucoplan administration. Funding: UCB.

DGN-IN-189

Long-Term Safety of Efgartigimod in CIDP: ADHERE/ADHERE+ Trial Interim Analysis

Christian Eggers[1], Mark Stettner[2], Jeffrey Allen[3], Anneleen Remmerie[4], Arne De Roeck[4], Jana Podhorna[4], Satoshi Kuwabara[5], Giuseppe Lauria[6], Luis Querol[7], Niraja Suresh[8], Chafic Karam[9], Thomas Skripuletz[10], Simon Rinaldi[11], Arie Gafson[4], Pieter van Doorn[12], Richard A. Lewis[13]

[1]Kepler University Hospital, Linz, Austria, [2]University Medicine Essen, Essen, Germany, [3]University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States, [4]argenx, Ghent, Belgium, [5]Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan, [6]Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy, [7]Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, [8]Lakeland Regional Health, Lakeland, United States, [9]University of Pennsylvania, Philadelphia, United States, [10]Hannover Medical School, Hannover, Germany, [11]University of Oxford, Oxford, United Kingdom, [12]Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands, [13]Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, United States

Background: In ADHERE (NCT04281472), subcutaneous (SC) efgartigimod PH20 reduced risk of relapse, improved functional assessments, and was well tolerated in participants with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). ADHERE+ (open-label extension; NCT04280718) assessed long-term safety and efficacy of efgartigimod PH20 SC in CIDP.

Objectives: Assess the long-term safety of efgartigimod PH20 SC in participants with CIDP in ADHERE+ (interim analysis; data cutoff: December 19, 2025).

Question: What supports long-term use of efgartigimod PH20 SC in CIDP?

Methods: During ADHERE study enrollment, participants were required to be off treatment (ie, treatment naïve or not have received CIDP treatment within 6 months of study entry) or withdraw from previous treatments during a run-in period to identify participants with active disease. Participants eligible for ADHERE+ (weekly efgartigimod PH20 SC 1000 mg) included those who had completed ADHERE or experienced clinical deterioration in the placebo-controlled ADHERE stage B. ADHERE+ endpoints included assessment of treatment-emergent adverse event (TEAE) frequencies.

Results: 99.6% (228/229) of eligible participants had entered ADHERE+ and received ≥1 dose of efgartigimod PH20 SC. At data cutoff, ADHERE+ had been ongoing for ≥5 years with 495.84 patient-years of follow-up (PYFU). Mean (SD) duration of exposure to efgartigimod PH20 SC was 127.9 (62.8) weeks; median: 137.0 weeks. Low TEAE burden was reported (event rate in participants with ≥1 TEAE: 2.78 events/PYFU). The most common TEAEs were COVID-19 (0.09 events/PYFU) and upper respiratory tract infections (0.14 events/PYFU). Serious and severe infections were infrequent with efgartigimod treatment (0.04 events/PYFU for both). Treatment-related adverse events were reported at 0.61 events/PYFU, and TEAEs leading to treatment discontinuation occurred at 0.09 events/PYFU.

Conclusions: At this extended follow-up, efgartigimod PH20 SC remained well tolerated in participants with CIDP with no new safety signals.

DGN-IN-190

Burden of Illness in Multifocal Motor Neuropathy: US Patient Survey

Karissa L. Gable[1], Katie Beadon[2], Sergio Barrera-Sierra[3], Clémence Arvin-Berod[3], Lauren Jarman[3], Paul Nisbet[4], Lisa Bulter[5], Jamie Wood[3]

[1]Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, United States, [2]University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada, [3]argenx, Ghent, Belgium, [4]One Research LLC, Mount Pleasant, South Carolina, United States, [5]GBS/CIDP Foundation International, Conshohocken, Pennsylvania, United States

Background: Multifocal motor neuropathy (MMN) is a rare, chronic autoimmune neuromuscular disease that is predominantly driven by immune-mediated complement deposition that drives pathophysiology.

Objectives: The online survey study was conducted to understand the physical, emotional and socioeconomic impact of MMN on patients' lives.

Question: What is the physical, emotional and socioeconomic impact of MMN on patients' lives in the United States?

Methods: Patients were recruited through the Guillain-Barré Syndrome/Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (GBS/CIDP) Foundation and were adults (≥18 years) who had been diagnosed with MMN. Patients were asked to complete a 15-minute online survey, and this analysis includes US-based data.

Results: As of 31 October 2025, 61 US participants had been diagnosed with MMN on average >7 years ago. Muscle weakness was first experienced in the arms, legs, or in both by 46.2%, 25.0% and 28.8% of individuals, respectively. Overall, 65.6% were initially misdiagnosed; 19.7% with amyotrophic lateral sclerosis and 13.1% each with compression neuropathies or peripheral neuropathy. In the past year, >4.5% of participants had been to the emergency room or hospitalized at least once.

Overall, 90.2% of participants stated that their symptoms interfered with their work and 59.0% reported that their symptoms prevented them from working. MMN symptoms affected daily (93.4% participants) and social (63.9% participants) activities. Intravenous immunoglobulin, subcutaneous immunoglobulin and monoclonal antibodies had been received by 95.1%, 18.0% and 16.4% of participants, respectively.

Only 3 (4.9%) individuals did not experience treatment side effects, although 63.9% were satisfied with their current treatment. "Improvement in daily functioning and ability to perform tasks" was noted as the most important feature of any potential new treatment by 36.1% of participants.

Conclusions: These survey results highlight the challenges in diagnosing, treating and improving the health-related quality-of-life for patients with MMN.

DGN-IN-195

Design of Phase 3 of KYSA-6, A Global Open-Label, Randomized, Controlled Study of Miv-cel, a Fully Human CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy, Versus Ongoing Standard-of-Care Immunosuppressive Therapy in Generalized Myasthenia Gravis

Aiden Haghikia[1], Sarah Hoffmann[2], Jeremias Motte[3], Srikanth Muppidi[4], Michael C Hunter[5], Charlotte Schubert[6], Stefanie Schreiber[7], Ali Habib[8], Christian Geis[9], Livia Dutra[10], Achim Berthele[11], Tobias Hegelmaier[1], Amani Suboh[2], Jonathan Wickel[9], Marwa Al-Dubai[7], Marie Luise Hütter-Krönke[12], Christian Schultze-Florey[13], Roland Schroers[14], Francis Ayuk[15], Ulf Schnetzke[16], Judith S Hecker[17], Gary R Cutter[18], Justin Chou[19], John Sun[19], Christine Bryant[19], Joanna Hellmuth[19], Dena Grayson[19], Naji Gehchan[19], Dimitrios Mougiakakos[20], Ralf Gold[3]

[1]Department of Neurology with Clinical Neurophysiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany, [2]Department of Neurology with Experimental Neurology and Neuroscience Clinical Research Center (NCRC), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, [3]Department of Neurology, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, [4]Department of Neurology, Stanford Healthcare, Palo Alto, CA, United States, [5]Department of Neuromuscular Medicine, Intermountain Medical Center, Murray, UT, United States, [6]Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis and Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [7]Department of Neurology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, [8]Department of Neurology, University of California, Irvine, CA, United States, [9]Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany, [10]Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Instituto do Cérebro do Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil, [11]Department of Neurology, School of Medicine and Health, Technical University Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany, [12]Department of Hematology, Oncology and Cancer Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, [13]Department of Hematology, Hemostaseology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany, [14]Department of Hematology and Oncology, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, [15]Department for Stem Cell Transplantation, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [16]Department of Internal Medicine II, Hematology and Medical Oncology, University Hospital Jena, Jena, Germany, [17]Department of Medicine III, Technical University Munich (TUM), Klinikum rechts der Isar, School of Medicine and Health, TranslaTUM, Center for Translational Cancer Research, Technical University of Munich (TUM), Munich, Germany, [18]UAB School of Public Health, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, United States, [19]Kyverna Therapeutics, Inc., Emeryville, United States, [20]Department of Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany

Background: Patients with myasthenia gravis (MG) can have substantial disability despite available treatments. Mivocabtagene autoleucel (miv-cel; KYV-101) is an autologous, fully human CD19 CAR T-cell therapy with CD28 costimulation designed for potency and tolerability. In KYSA-6 phase 2, miv-cel treatment resulted in robust and sustained improvements in generalized MG (gMG) symptoms at the 24-week primary endpoint and was ongoing over 36 weeks with acceptable safety, while eliminating background immunosuppressants in most patients. With a single dose, miv-cel has the potential to change the treatment paradigm through deep B-cell depletion and immune reset to deliver durable, drug-free, disease-free remission in patients with autoimmune diseases.

Aim: Assess the efficacy of miv-cel in gMG compared with standard-of-care (SOC) treatment.

Methods: The Phase 3 portion of KYSA-6 (NCT06193889) is a global randomized 2-arm superiority trial. Approximately 60 patients aged 18–75 years, with gMG (MGFA class II–IV), AChR or MuSK autoantibodies, MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) and quantitative MG (QMG) total scores ≥6 and ≥11, respectively, and failure of treatment with ≥2 immunosuppressant(s)/immunomodulator(s), are eligible. All patients will undergo apheresis to enable miv-cel manufacturing.

Patients will be randomized 1:1 to miv-cel or continued SOC, stratified by prior biologics use. Patients in the miv-cel arm will undergo SOC washout, lymphodepletion, and miv-cel dosing (1×10^8 CAR T cells). Co-primary endpoints are change in MG-ADL and QMG scores from baseline to week 24 with miv-cel versus SOC.

The key secondary endpoint is change in MG composite score. Other secondary endpoints include safety and autoantibody levels. All patients receiving SOC will have the opportunity to cross over to receive miv-cel at Week 24. The end of study visit will occur 18 months after randomization, after which patients will have the opportunity to enroll in the long-term follow-up study, KYSA-4.
Results: Phase 3 of KYSA-6 is open and enrolling.
Conclusions: Phase 3 of KYSA-6 is a global, randomized, assessor-blinded, superiority trial with SOC crossover evaluating the efficacy of miv-cel versus ongoing SOC immunotherapy in gMG. The phase 3 portion of KYSA-6 is intended as a registrational study for patients with gMG.

DGN-IN-202

Effect of Subcutaneous Self-Administered Gefurulimab on Ocular Muscle Function in Myasthenia Gravis in the PREVAIL Trial

Francesco Sacca[1], Djillali Annane[2], Mathias Mäurer[3], Masanori P. Takahashi[4], Sanjay Rakhade[5], Joachim Scholz[5], Shulian Shang[5], Tuan Vu[6]
[1]University of Naples Federico II, NSRO Department, Naples, Italy, [2]Hôpital Raymond Poincaré, General ICU, Garches, France, [3]Wuerzburg-Mitte Hospital, Clinic for Neurology and Neurological Early Rehabilitation, Wuerzburg, Germany, [4]The University of Osaka Graduate School of Medicine, Department of Clinical Laboratory and Biomedical Sciences, Osaka, Japan, [5]Alexion AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States, [6]University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology and Neuromuscular Medicine, Tampa, United States

Background: Gefurulimab, a novel dual-binding nanobody, blocks complement component 5 activation. The phase 3 PREVAIL trial, assessing the efficacy and safety of gefurulimab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR-Ab+) generalised myasthenia gravis (gMG) (NCT05556096), met all primary and secondary endpoints and demonstrated clinically meaningful improvement from baseline in Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) total score at week 26 compared with placebo. Here, we present the effect of gefurulimab on ocular symptoms.
Methods: Adults with AChR-Ab+ gMG were randomised 1:1 to weekly subcutaneous self-administration of gefurulimab or placebo. The primary endpoint was change from baseline in MG-ADL total score at wk26. MG-ADL and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) subdomain scores were also assessed.
Results: 260 patients were randomized (gefurulimab: n=131; placebo: n=129). Mean±SD baseline MG-ADL and QMG total scores were 9.0±2.16 and 14.8±4.37, respectively. Improvements in ocular subdomain scores were observed at first assessment after treatment initiation (MG-ADL, wk1; QMG, wk4) and sustained through wk26. Least squares mean±SEM change from baseline at wk26 in MG-ADL and QMG ocular subdomain scores for gefurulimab versus placebo were -1.2±0.14 versus -0.6±0.13 (treatment difference, -0.6±0.19; 95% CI: -1.0, -0.2; *P*=0.0016) and -1.7±0.14 versus -0.9±0.14 (treatment
difference, -0.7±0.19; 95% CI: -1.1, -0.4, *P*=0.0002), respectively. Improvements were also observed in other MG-ADL and QMG subdomains. Adverse events were similar between groups; no meningococcal infections were reported.
Conclusion: Gefurulimab, self-administered once weekly via subcutaneous injection, showed early and sustained improvements in MG-ADL and QMG ocular subdomain scores, demonstrating benefits for patients with gMG experiencing ocular symptoms.

DGN-IN-203

Health-Related Quality of Life in Patients With Generalised Myasthenia Gravis Receiving Gefurulimab in the PREVAIL Trial

Tobias Ruck[1], Francesco Sacca[2], Tuan Vu[3], Sanjay Rakhade[4], Annie M. Racine[4], Sarbesh Pandeya[4], Alexis A. Lizarraga[5]
[1]BG University Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany, [2]University of Naples Federico II, NSRO Department, Naples, Italy, [3]University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology and Neuromuscular Medicine, Tampa, United States, [4]Alexion AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States, [5]Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, United States

Background: Gefurulimab is a novel, dual-binding nanobody complement component 5 inhibitor. Efficacy and safety of gefurulimab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR-Ab+) generalised myasthenia gravis (gMG) were demonstrated in PREVAIL, a phase 3, randomised, placebo-controlled trial (NCT05556096). Here, we present health-related (HR) quality of life (QoL) outcomes.

Methods: Patients with AChR-Ab+ gMG were randomised to receive weekly subcutaneous self-injection of gefurulimab or placebo. HRQoL changes from baseline through week 26 (randomised period completion) were assessed using: MG-QOL 15-Item Questionnaire-Revised (MG-QOL15r); QoL in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Fatigue Scale; EuroQol-5 Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) Visual Analogue Scale (VAS) and Health State Index (HSI).

Results: Overall, 260 patients (female, 60.4%; mean±SD age, 52.8±15.7yrs; mean±SD baseline MG-ADL total score, 9.0±2.2) were randomised: gefurulimab (n=131) or placebo (n=129). Significantly greater improvements were observed in the gefurulimab arm compared with placebo, starting at week 4 in MG-QOL15r and Neuro-QoL Fatigue and week 8 in EQ-5D-5L.

These improvements were generally sustained throughout the randomised period. At week 26, the least squares mean (95% CI) changes from baseline among patients with available data receiving gefurulimab (n=123) vs placebo (n=117) were −4.9 (−6.0, −3.8) vs −2.3 (−3.2, −1.4) (*P*=0.0005) in MG-QOL15r; −4.8 (−6.2, −3.4) vs −2.5 (−3.8, −1.1) (*P*=0.0164) in Neuro-QoL Fatigue; 9.2 (6.2, 12.1) vs 4.6 (1.6, 7.6) (*P*=0.0349) in EQ-5D-5L VAS; 0.12 (0.076, 0.155) vs 0.04 (−0.004, 0.079) (*P*=0.0088) in EQ-5D-5L HSI.

Conclusion: In PREVAIL, patients with AChR-Ab+ gMG receiving gefurulimab had significant improvements in HRQoL compared with those receiving placebo, demonstrated by MG-specific and general HRQoL measures.

DGN-IN-211

Phase 2 Trial of Riliprubart in CIDP: Patient-reported Quality-of-life, Pain and Fatigue Outcomes at Week-76

Shahram Attarian[1], Hans-Peter Hartung[2,3,4,5], Yi Lu[6], Miguel Alonso-Alonso[7], Asif Paker[7]
[1]Neuromuscular Disease and ALS Reference Center, Timone University Hospital, Aix-Marseille University, CHU Timone, Marseille Cedex 05, France, [2]Department of Neurology, Faculty of Medicine, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany, [3]Brain & Mind Institute, University of Sydney, Sydney, Australia, [4]Department of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, [5]Department of Neurology, Palacky University Olomouc, Olomouc, Czech Republic, [6]Sanofi R&D, Evidence Generation and Decision Science, Cambridge, MA, United States, [7]Sanofi R&D, Neurology Development, Cambridge, MA, United States

Background: People living with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) experience fatigue, weakness and sensory abnormalities, affecting their quality-of-life (QoL). Riliprubart is a first-in-class, humanized, IgG4 monoclonal antibody that selectively inhibits activated C1s within the classical complement pathway and is self-administered subcutaneously via an auto-injector. A Phase-2 trial (NCT04658472) evaluating riliprubart in CIDP demonstrated decreased fatigue severity and improved QoL at week-48.
Objectives: To assess the effect of riliprubart on fatigue, pain and QoL up to week-76
Methods: This open-label trial evaluates riliprubart across three groups: Standard-of-Care (SoC)-Treated (N=48), SoC-Refractory (N=18), and SoC-Naïve (N=12). Participants underwent 24-week treatment (Part-A), followed by an optional treatment-extension (Part-B: 52-weeks). At week-76, changes from baseline in health-related QoL were descriptively analyzed using EuroQol-Visual Analogue Scale (EQ-VAS; range 0–100, higher score indicate better outcomes) and health utility index value (range <0 [as bad or worse than dead] to 1 [full-health]), pain through EQ-5D-5L Dimension (range 1 [no pain/discomfort] to 5 [extreme pain/discomfort]), and fatigue using Modified Rasch-built Fatigue Severity Scale (R-FSS; range: 0–21, higher score indicate greater fatigue severity).
Results: At week-76, QoL, pain, and fatigue were assessed in 37 SoC-Treated, 11 SoC-Refractory, and 6 SoC-Naïve participants. Mean[SD] change from baseline in EQ-VAS (SoC-Treated: 12.1[18.4], SoC-Refractory: 19.1[21.8], SoC-Naïve: 8.5[16.2]) and health utility index value (SoC-Treated: 0.18[0.28], SoC-Refractory: 0.21[0.18], SoC-Naïve: 0.05[0.22]) suggested QoL improvement across all groups.
A higher proportion of participants reported no pain versus baseline (SoC-Treated: 27.0% [10/37] vs 12.8% [6/47], SoC-Refractory: 45.5% [5/11] vs 16.7% [3/18], SoC-Naïve: 33.3% [2/6] vs 16.7% [2/12]). Mean[SD] R-FSS changes indicated reduced fatigue across SoC-Treated (-3.7[7.6]), SoC-Refractory (-2.2[9.5]), and SoC-Naïve (-3.3[4.2]) groups.
Conclusions: Riliprubart indicated a sustained decrease in fatigue and pain, and improved QoL in people with CIDP, along with clinical improvement. VITALIZE, a Phase 3 head-to-head comparison study versus IVIg in patients previously treated with IVIg and with residual disability, is currently ongoing to confirm these findings.

DGN-IN-212

Riliprubart in CIDP: Time and Magnitude of Response Analysis from a Phase 2 Trial

Richard A. Lewis[1], Jie Lin[2], Annie Dionne[3], Yi Lu[4], Miguel Alonso-Alonso[5], Asif Paker[5], Luis Querol[6]
[1]Department of Neurology, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, United States, [2]Department of Neurology and Rare Disease Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China, [3]CHU de Quebec Universite Laval, Quebec, Canada, [4]Sanofi R&D, Evidence Generation and Decision Science, Cambridge, MA, United States, [5]Sanofi R&D, Neurology Development, Cambridge, MA, United States, [6]Neuromuscular Diseases Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; Centro para la Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain

Background: Riliprubart is a first-in-class, humanized, IgG4 monoclonal antibody that selectively inhibits activated C1s within the classical complement pathway and is self-administered subcutaneously via an auto-injector. In Phase-2 trial (NCT04658472), riliprubart demonstrated a favorable safety and encouraging efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).
Objectives: To assess the time and magnitude of response with riliprubart to characterize clinical benefits
Methods: This open-label Phase-2 trial evaluates riliprubart across three groups: Standard-of-care (SoC)-Treated, SoC-Refractory, and SoC-Naïve. Participants received 24-week treatment (Part-A), followed by an optional 52-week treatment-extension (Part-B).
Primary endpoint (Part-A) evaluated the percentage of participants relapsing in SoC-Treated (≥1-point increase in adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] disability score) and the percentage of participants responding in SoC-Refractory/Naïve groups (≥1-point decrease in adjusted INCAT score).
This post-hoc analysis focused on INCAT responders (≥1-point decrease) in Part-A, and evaluated time-to-first-response, and the proportion of participants with deep response (≥2-point decrease), overall, and by baseline INCAT score (3–4 versus ≥5).
Results: Among 43 INCAT responders in Part-A, the first INCAT response was observed as early as Week-2 with ≥44% of first responses achieved by Week-4, and ≥89% by Week-12 in all three groups. At the last INCAT assessment through Week-24, 44% (19/43) responders achieved a deep response with higher rates in participants with severe baseline impairment (INCAT ≥5: 69% [11/16]) versus moderate impairment (INCAT 3–4: 38% [8/21]).
Conclusions: Riliprubart provided rapid and substantial improvement in the INCAT score with majority of the responders achieving first response by Week-12 and nearly half of the responders achieving deep response (≥2-point decrease); supporting Phase-3 development of riliprubart as a potential treatment for people with CIDP.

DGN-IN-216

Intravenous Efgartigimod With Empasiprubart in gMG: Phase 2a Study Design

Jeffrey T. Guptill[1], Jana Zschüntzsch[2], Raphael Bilgraer[1], Anne Gaëlle-Dosne[1], Sophie Steeland[1], Kristin Heerlein[1], Tony Vangeneugden[1], Maria Ramos Masa[1]
[1]argenx, Ghent, Belgium, [2]University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

Background: Generalized myasthenia gravis (gMG) is driven by multiple mechanisms and manifests differently in each patient. In some, a single therapy may not sufficiently address all gMG mechanisms. Efgartigimod, an immunoglobulin G1 (IgG1) Fc fragment, alleviates gMG symptoms in many patients by blocking neonatal Fc receptor–mediated IgG recycling. Empasiprubart, an IgG1 antibody, selectively blocks complement C2.
Objectives: To present the design of a Phase 2a, proof-of-concept study evaluating safety, efficacy, and tolerability of empasiprubart add-on therapy in participants with gMG who partially respond to efgartigimod. This is the first of multiple gMG regimens being assessed within a platform study.
Question: Does empasiprubart add-on therapy further improve outcomes for patients with gMG who have a partial response to efgartigimod?
Methods: The study consists of 3 parts (total duration, ~54 weeks). Part A: ~50 adult participants with acetylcholine receptor antibody-positive (AChR-Ab+) gMG will receive 1 efgartigimod treatment cycle (4 once-weekly intravenous infusions followed by a 4-week treatment-free period). Part B: participants with partial response to efgartigimod (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living [MG-ADL] improvements ≥2 with total remaining ≥5) will receive 2 cycles of efgartigimod with intravenous empasiprubart coadministered at the first and last infusions of each cycle. Part C (safety follow-up): 4 additional cycles with efgartigimod monotherapy.
Results: Primary endpoints will evaluate safety and tolerability during Parts A and B. Secondary endpoints will evaluate efficacy, including MG-ADL.
Conclusions: Results of this study will provide proof-of-concept data on empasiprubart as an add-on therapy to efgartigimod for adults with AChR-Ab+ gMG.

DGN-IN-217

Efgartigimod Dosing and Myasthenia Gravis-ADL Outcomes: Results from US Database

Pushpa Narayanaswami[1], Niklas Huntemann[2], Martina Orlovic[3], Cynthia Qi[3], Ratna Bhavaraju-Sanka[4], A. Gordon Smith[5], Matthew Jefferson[3], Deborah Gelinas[3], Rohit R. Menon[6], Mai Sato[7], Gil I. Wolfe[8]
[1]Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, United States, [2]University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany, [3]argenx US Inc, Boston, United States, [4]UT Health San Antonio, San Antonio, United States, [5]Virginia Commonwealth University, Richmond, United States, [6]ZS Associates, Bengaluru, India, [7]ZS Associates, New York, United States, [8]Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, United States

Background: Efgartigimod is an engineered human Fc-fragment that is approved by the US Food and Drug Administration for treatment of adult patients with generalized myasthenia gravis (gMG). Each efgartigimod cycle consists of 1 infusion each week for 4 weeks; intervals between cycles vary based on individual response, enabling adaptability for heterogeneous phenotypes.
Objectives: To evaluate dosing patterns and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) responses following efgartigimod initiation among patients with gMG in the US.
Question: How do efgartigimod dosing patterns in clinical practice correlate with patient MG-ADL responses?

Methods: US adults (aged ≥18 years) with gMG who initiated efgartigimod by April 1, 2025 and enrolled in the My VYVGART Path patient support program were included. Efgartigimod infusion dates and MG-ADL scores were captured through phone contact. Patients who had both baseline (pre-efgartigimod) and ≥4 post-efgartigimod MG-ADL scores initiation were included. To assess dosing patterns, weeks between treatment cycles were analyzed. To analyze outcomes, lowest MG-ADL scores post-efgartigimod initiation were compared with baseline scores for each patient, then averaged at the population level.
Results: In this retrospective study, 2648 patients were included; mean (SD) age was 67.5 (15) years and 1132 (43%) were female. Among all efgartigimod cycles, 4 weeks was the most common interval (28% of all identified intervals).
At the population level, mean (SD) baseline MG-ADL score was 8.2 (3.7).
The mean largest MG-ADL improvement from baseline after efgartigimod initiation was 5.8 points, with 91% of patients experiencing clinically meaningful improvement (CMI; 2-point improvement in MG-ADL).
At any time after efgartigimod initiation, 83% (n=2185) achieved a mild disease state of MG-ADL ≤4, and 45% (n=1188) achieved minimal symptom expression (MSE; MG-ADL of 0 or 1).
Conclusions: Among patients who initiated efgartigimod in clinical practice, intervals between cycles were most commonly 4 weeks, with a substantial proportion achieving CMI and almost half achieving MSE.

DGN-WP-11

Ketogene Diät als komplementäre Therapie bei der Myasthenia gravis - eine randomisiert kontrollierte Pilotstudie

Benjamin Makus[1], Frauke Stascheit[1]
[1]*Charité Universitätsmedizin Berlin, AG Myasthenia Gravis, Berlin, Deutschland*

Hintergrund: Die Myasthenia gravis (MG) ist eine autoimmunvermittelte neuromuskuläre Erkrankung mit belastungsabhängiger Muskelschwäche und häufig ausgeprägter Fatigue. Neben humoralen Autoimmunmechanismen wird zunehmend eine Rolle von Darmmikrobiom und Immunmetabolismus diskutiert. Ketogene Ernährungsinterventionen zeigten bei anderen Autoimmunerkrankungen immunmodulatorische Effekte. Prospektive randomisierte Studien zur ketogenen Diät (KD) bei MG fehlen bislang.
Ziele: Untersuchung von Machbarkeit, Sicherheit sowie klinischen und immunologischen Effekten einer 12-wöchigen KD bei Patient:innen mit generalisierter MG.
Fragestellung: Führt eine 12-wöchige KD im Vergleich zur üblichen Ernährung zu einer klinisch relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität (≥ 2 Punkte Differenz im MG – Activity of daily living Scores (MG-ADL))? Zeigen sich begleitende Veränderungen immunologischer Marker und inflammatorischer Parameter?
Methoden: In einer randomisiert-kontrollierten, unverblindeten 12-Wochen-Pilotstudie wurden erwachsene Patient:innen mit generalisierter MG und stabiler oder keiner Immuntherapie einer KD (n = 20) oder einer Kontrollgruppe mit üblicher Ernährung (n = 21) zugeteilt.
Primärer Endpunkt war die Veränderung des MG-ADL (klinisch relevant ≥ 2 Punkte).
Sekundäre Endpunkte umfassten Quantitative MG Score (QMG), MGFA-Klassifikation, Fatigue Severity Scale (FSS), Lebensqualität (MG-QoL15r) sowie inflammatorische und immunologische Marker (Serum-Calprotektin (sCLP), Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfl), T-Zell-Subpopulationen). Ein follow-up 4 Wochen postinterventionell für MG-ADL erfolgte für beide Gruppen.
Ergebnisse: In die Auswertung gingen 15 Patient:innen der KD- und 18 der Kontrollgruppe ein. Die Adhärenz zur KD betrug 80 %, schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Im primären Endpunkt zeigte sich in der KD-Gruppe eine klinisch relevante Reduktion des MG-ADL um median −2 Punkte. Der QMG verbesserte sich deutlich (median −3 Punkte), während die Kontrollgruppe unverändert blieb. Die Fatigue nahm substantiell ab (FSS median −7 Punkte), begleitet von

einer Verschiebung der MGFA-Klassifikation zu niedrigeren Schweregraden. Parallel zeigte sich eine Reduktion von sCLP, während sNfL stabil blieb. Immunologisch fand sich eine Zunahme regulatorischer T-Zellen mit Verschiebung zu effektorischen Phänotypen. In der Kontrollgruppe blieben klinische und immunologische Parameter weitgehend unverändert.

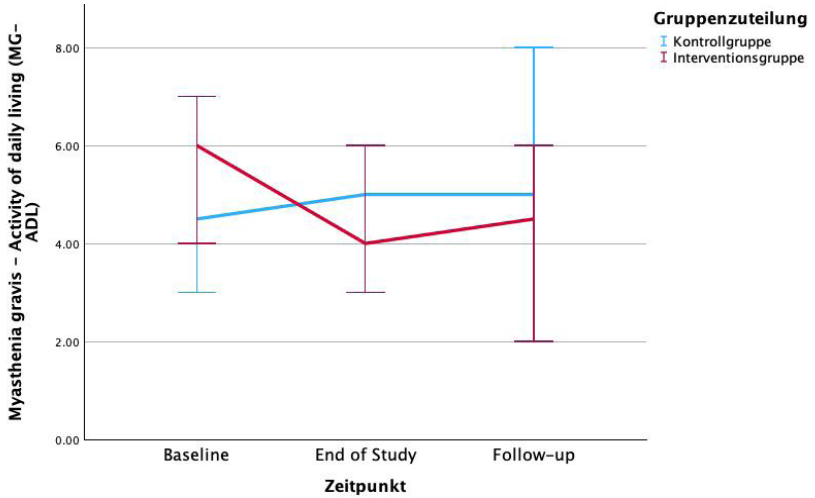


Abbildung 1: MG-ADL im Median mit 95%-KI im Studienverlauf.
Abkürzungen: MG-ADL= MG - Activity of daily living score; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall.

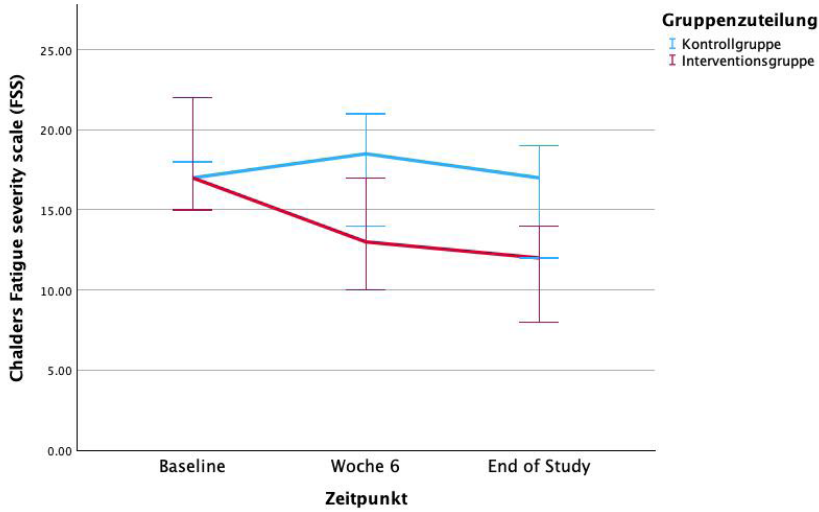


Abbildung 2: FSS im Median mit 95%-KI im Studienverlauf im Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe.
Abkürzungen: FSS = Chalder fatigue severity scale; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall.

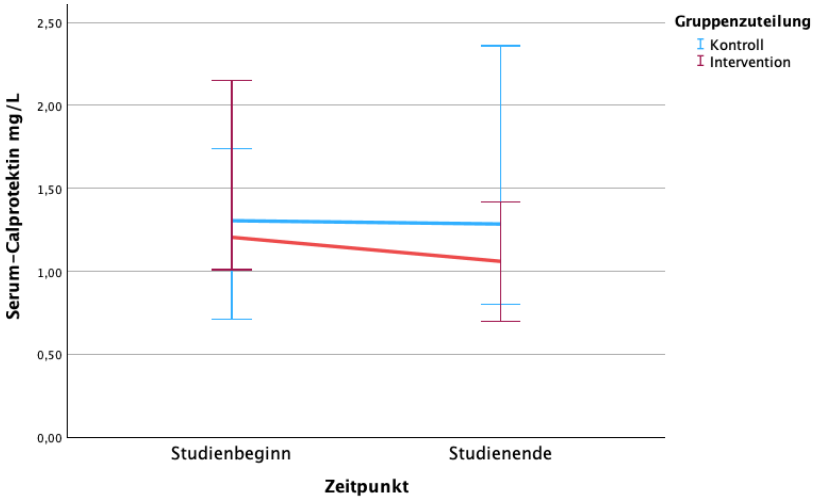


Abbildung 3: Verlauf von sCLP im Median mit 95%-KI zwischen Interventions- und Kontrollgruppe; Abkürzungen: sCLP = Serum-Calprotektin; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall.

Schlussfolgerungen: Eine ketogene Diät bei generalisierter MG ist gut umsetzbar und sicher. Neben klinisch relevanten Verbesserungen insbesondere von QMG und Fatigue zeigten sich begleitende immunologische Veränderungen. Die Ergebnisse liefern erste kontrollierte Hinweise darauf, dass metabolische Interventionen die Krankheitsaktivität bei MG beeinflussen könnten. Größere, multizentrische Studien sind erforderlich, um diese Befunde zu bestätigen.

DGN-WP-27

Postoperative Manifestation einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nach Resektion eines Ovarialteratoms: Die Bedeutung von Tumorruptur sowie entzündlichen neuroepithelialen Tumorkomponenten

Emeline Cordary[1], Noah Yakoub[1], Sibylle Rietzler[2], Jens Pagels[3], Sven G. Meuth[1], Nico Melzer[1]
[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]MVZ Pathologie Viersen, Pathologie, Viersen, Deutschland, [3]Allgemeines Krankenhaus Viersen, Gynäkologie, Viersen, Deutschland

Hintergrund: Die Anti-NMDAR-Enzephalitis gilt als Paradebeispiel einer paraneoplastischen Enzephalitis. Während das klinische Krankheitsbild bereits durch japanische Neurologen wegweisend beschrieben wurde (z. B. Nokura et al., 1997), erfolgte die endgültige Charakterisierung als eigenständiges, antikörpervermitteltes Syndrom in den Jahren 2007 und 2008 durch die Arbeitsgruppe um Dalmau et al. Diese frühen Berichte hoben bereits die psychiatrische Prävalenz und das kurative Potenzial einer Tumorresektion hervor. Wir präsentieren einen Fall mit einer spezifischen zeitlichen Sequenz, bei dem die klinische Manifestation unmittelbar nach der chirurgischen Entfernung eines zuvor rupturierten Ovarialteratoms auftrat.
Fallbeschreibung: Eine 36-jährige Patientin stellte sich mit einer 4-wöchigen Anamnese einer progredienten psychotischen Symptomatik mit Verfolgungserleben sowie akustischen und visuellen Halluzinationen vor. Bemerkenswerterweise manifestierten sich die Symptome drei Tage nach der laparoskopischen Resektion eines 7x7x6 cm großen Ovarialtera-

toms (Dezember 2025). Die Histopathologie ergab ein reifes Teratom mit neuroepithelialen Strukturen und Zeichen einer chronisch-resorptiven Entzündung, passend zu einer vorangegangenen Ruptur. Trotz unauffälligem kranialem MRT und EEG sowie einer positiven Familienanamnese für Schizophrenie zeigte die Liquoranalytik eine Pleozytose (38 Zellen/µl) und eine intrathekale IgG-Synthese. Die Diagnostik bestätigte hohe Titer von Anti-NMDAR- und Anti-GFAP-Antikörpern in Serum (Titer 1:32 im zellbasierten Assay) und Liquor (Titer 1:10 im zellbasierten Assay).
Der klinische Verlauf war refraktär gegenüber hochdosierten intravenösen Steroiden (Methyprednisolon 5 x 1g/Tag), sowie oraler anti-psychotischer (Risperidon bis 6 mg/Tag) und sedierender (Diazepam bis 12 mg/Tag) Therapie und erforderte aufgrund schwerer Agitation mitEigen- und Fremdgefährdung eine intensivmedizinische Betreuung.
Nach einer Eskalationstherapie mit 10 Zyklen Plasmapherese unter Fortführung oraler Therapie mit Prednisolon (80 mg/Tag), Risperidon (6 mg/Tag) und Diazepam (12 mg/Tag) und anschließender intravenöser Rituximab-Induktion (1000 mg an Tag 1 und 15) zeigte die Patientin eine signifikante Regredienz der neuropsychatrischen Symptomatik mit leichten residuellenDefiziten in Exekutivfunktionen und Gedächtnisleistung in einer detaillierten neuropsychologischen Untersuchung. Eine abdominale MRT ergab keinen Hinweis auf Residualtumorgewebe.
Schlussfolgerung: Dieser Fall bestätigt die Beobachtungen früherer japanischer Kohorten hinsichtlich der engen Assoziation zwischen Ovarialteratomen und neuropsychiatrischen Erkrankungen. Er verdeutlicht jedoch auch einen ungewöhnlichen Trigger: die Freisetzung neuraler Antigene durch Tumorruptur oder chirurgische Manipulation.
Diese „Post-Resektions"-Manifestation unterstreicht, dass Kliniker auch nach erfolgreicher Operation wachsam gegenüber einer Autoimmunenzephalitis bleiben müssen, wenn entzündliche und neuroepitheliale Komponenten im Teratom nachgewiesen wurden. Ein solch seltenes, rein postoperatives Auftreten der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nach Entfernung eines Teratoms ist in der Literatur bereits als bedeutsames klinisches Phänomen beschrieben worden (Chetram et al., 2021).

Literaturverzeichnis:

1. Chetram DK, Pan K, Elfasi A, Markham M. Anti-NMDAR encephalitis presenting after immature teratoma resection. BMJ Case Rep. 2021;14(11):e244637. doi: 10.1136/bcr-2021-244637.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007;61(1):25-36.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hoyos RY, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008;7(12):1091-1098.
4. Nokura K, et al. Reversible limbic encephalitis with ovarian teratoma. Arch Neurol. 1997;54(12):1557-1561.

DGN-WP-48

Die Graft-versus-Host Erkrankung des zentralen Nervensystems - klinische Präsentation und Klassifikation

Tim Steinberg[1,2], Alexander Denk[3], Daniel Wolff[3], Ralf Linker[2], De-Hyung Lee[2], Wolfgang Herr[3], Matthias Edinger[3], Marina Schweiger[3], Christina Wendl[4], Klemens Angstwurm[2], Matthias Fante[3,5]

[1]Klinik für Neurologie und Neurophysiologie der Universität Augsburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland, [2]Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland, [3]Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland, [4]Institut für Neuroradiologie der Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland, [5]Medizinische Klinik II der Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland,

Hintergrund: Die atypische chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (chronic Graft-versus-host disease, cGVHD) des zentralen Nervensystems (ZNS) stellt eine seltene Komplikation nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-HSZT) dar.

Ziele: In dieser Präsentation beschreiben wir unterschiedliche klinische Phänotypen dieser Erkrankung anhand des Krankheitsverlaufs eines Patienten und stellen die kürzlich von unserer Arbeitsgruppe publizierten diagnostischen Kriterien vor. Ziel ist die Verbesserung des Krankheitsverständnisses dieser seltenen Erkrankung sowie die Sensibilisierung der Zuhörerschaft.

Methoden: Auf Grundlage eines interdisziplinären Konsenses sowie einer systematischen Literaturrecherche entwickelten wir ein Scoring-System zur Diagnosestellung bei drei Subtypen einer atypischen ZNS-Beteiligung im Rahmen der cGVHD: vaskulitische cGVHD, demyelinisierende cGVHD sowie cGVHD mit Meningoenzephalitis.

Dieses Scoring-System wurde retrospektiv bei allen Patienten angewendet, die zwischen 2007 und 2022 am Universitätsklinikum Regensburg eine allo-HSZT erhielten und bei denen der klinische Verdacht auf eine ZNS-Manifestation der cGVHD bestand.

Ergebnisse: Von insgesamt 770 Empfängern einer allo-HSZT wurde bei 19 Patienten (2,5 %) eine ZNS-Beteiligung diagnostiziert, die einer cGVHD zugeschrieben wurde. Die klinischen Phänotypen, diagnostischen Befunde sowie therapeutischen Strategien dieser Patienten werden dargestellt und anhand eines repräsentativen Fallbeispiels illustriert.

Schlussfolgerung: Mit einer Häufigkeit von 2,5 % stellt die ZNS-Beteiligung im Rahmen der cGVHD eine seltene, jedoch klinisch relevante Komplikation der allo-HSZT dar, die häufig mit persistierenden neurologischen Defiziten einhergeht. Eine frühzeitige Diagnosestellung und der rasche Beginn einer immunsuppressiven Therapie sind daher von zentraler Bedeutung.

Das vorgestellte Scoring-System könnte als Grundlage für zukünftige multizentrische Studien dienen und zur Verbesserung der diagnostischen Sensitivität sowie der therapeutischen Versorgung betroffener Patienten beitragen.

DGN-WP-56

Schwere MOG AK positive Meningoenzephalitis – eine diagnostische Herausforderung

Sahar Moghaddamian[1], Katrin Thies[1], Christian Roth[1]
[1]*Klinikum Kassel, Kassel, Deutschland*

Hintergrund: MOG assoziierte Encephalomyelitiden treten häufig durch Opticusneuritiden oder Myelitiden in Erscheinung. Eine schwere Encephalitis ist sehr selten und diagnostisch herausfordernd.

Fallbeschreibung: Eine 28-jährige Patientin stellte sich mit Fieber sowie starken Kopf- und Nackenschmerzen verbunden mit Übelkeit und Erbrechen in der zentralen Notaufnahme vor. Die Anamnese war aufgrund einer Sprachbarriere erschwert, die Patientin stamm aus Rumänien. Die Beschwerden bestanden seit mehreren Tagen. Klinisch zeigte sich ein leichter Meningismus, bei normothermer Körpertemperatur und unauffälligen Entzündungsparametern.

Die notfallmäßige CCT war unauffällig. In der Liquoruntersuchung zeigte sich eine lymphomonozytäre Pleozytose (184 Zellen/µl) mit Schrankenfunktionsstörung (QAlb 18,5) und leicht erhöhtem Laktat (2,4mmol/l) ohne intrathekale Ig-Synthese (OKB Typ I). Es wurde eine empirische antiinfektive Therapie mit Aciclovir, Ceftriaxon und Ampicillin eingeleitet. Im Verlauf entwickelte die Patientin zunehmende neurologische Auffälligkeiten mit psychomotorischer Unruhe, Tremor, progredienten Kopfschmerzen sowie visuellen Halluzinationen. Klinisch fanden sich ein Opsoklonus, horizontale Blickrichtungsnystagmen und Abduktionsschwäche beidseits.

Die infektiologische Diagnostik (inkl. Multiplex-PCR i.L. und Blutkulturen, Hep+ HIV-Serologie) blieb ohne richtungsweisenden Befund und die MRT des Neurokraniums sowie der Wirbelsäule und EEG zeigten initial keine erklärende Pathologie. Bei negativer Erregerdiagnostik und persistierenden Symptomatik wurde eine autoimmune oder paraneoplastische Genese vermutet und eine hochdosierte Methylprednisolontherapie eingeleitet. Aufgrund einer weiteren klinischen Verschlechterung mit Vigilanzminderung (somnolent) erfolgte die Verlegung auf unserer Intensivstation.

Eine umfassende Tumorsuche (CT Thorax/Abdomen, dermatologische und gynäkologische Untersuchung) ergab keinen Hinweis auf ein Malignom. Im Verlauf zeigte die FDG-PET CT eine vermehrte Aktivität im zervikalen Myelon. In der Kontroll-MRT nach drei Wochen zeigten sich neue kontrastmittelaufnehmende Läsionen im Hirnparenchym und Myelon. Der Nachweis von Anti-MOG-Antikörpern (1:640 live-cell-based assay) bestätigte die Diagnose einer MOG-assoziierten Enzephalomyelitis.

Therapeutisch erfolgten eine gewichtsadaptierte Steroidtherapie sowie eine Plasmapherese (5 Zyklen), worunter sich eine deutliche klinische Besserung zeigte. Anschließend wurde bei Erstmanifestation einer MOGAD mit einem enzephalitischen Verlauf eine Eskalationstherapie mit Rituximab eingeleitet. Die Patientin konnte mit residuellem Tremor und leichter Gangstörung in die Rehabilitation verlegt werden.

Schlussfolgerungen: Schwere Verläufe mit Vigilanzminderung und Notwendigkeit einer Intensivmedizinischen Behandlung sind im Rahmen einer MOG assoziierten Encephalitis sehr selten. Unser Fall verdeutlicht, dass MOG-assoziierte Erkrankungen auch mit atypischem klinischem Bild und initial unauffälliger Bildgebung auftreten können. Überschneidungen mit anderen Autoimmunencephalitiden wie beispielsweise CLIPPERS oder ADEM sind beschrieben.

Bei jungen Patientinnen mit unklarer Meningoenzephalitis und entzündlichem Liquor sollte frühzeitig an eine autoimmune Genese gedacht und eine entsprechende breite Diagnostik eingeleitet werden um frühzeitig eine individualisierte Therapie ohne Verzögerung beginnen zu können.

Quellen:

1. Banwell B, Bennet J L, Marignier R, Ho Jin Kim, Brilot F, Flanagan E P, Ramanathan S, Waters P, Tenembaum S, Graves J S, Chitnis T, Brandt A U, hemingway C, Neutboom R, Pandit L, Reindl M, Saiz A, Kazutoshi Sato D, Rostasy K, Friedemann P, Pittock S J, Fujihara K, Palace J: Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria, The Lancet Neurology, Volume 22, Issue 3, January 24, 2023, DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00431-8

DGN-WP-62

Rezidivierender Neuro-Behçet mit tumefaktiver bilateraler Basalganglien- und Hirnstammbeteiligung – longitudinale MRT-Dynamik und therapeutische Eskalation bis zur TNF-α-Blockade

Ann-Kathrin Stoppek[1]

[1]*Klinikum Dortmund, Dortmund, Deutschland*

Hintergrund: Die ZNS-Manifestation des Morbus Behçet ist selten und diagnostisch insbesondere bei fehlenden systemischen Kriterien herausfordernd. Tumefaktive Läsionen mit Hirnstamm- und Basalganglienbeteiligung können entzündlich-demyelinisierende, infektiöse oder neoplastische Prozesse imitieren.

Ziele: Darstellung eines untypischen Verlaufs von einer Behçet- like Disease, diagnostischer und therapeutischer Herausforderungen

Fragestellung: Wir berichten über einen jungen erwachsenen Patienten mit 09/2023 erstmanifestem Neuro-Behçet (Aphasie, rechtsseitige Hemiparese). Trotz Steroidtherapie (kompliziert durch steroidinduzierte Psychose), Anakinra und sechs Zyklen Cyclophosphamid zeigte sich 07–10/2024 ein hochaktiver Verlauf mit Fieberschüben und progredienter linksbetonter Hemiparese. Die kranielle MRT demonstrierte wechselnde, teils tumefaktive T2-hyperintense Läsionen der Basalganglien, des Thalamus sowie des Mesencephalons und Pons mit partieller Mittellinienverlagerung. Die MR-Spektroskopie ergab einen verminderten NAA-Peak und erhöhtes Cholin/Kreatinin-Verhältnis. Eine extensive infektiologische Diagnostik einschließlich viraler PCR, JC-Virus-Diagnostik sowie systemischer Abklärung blieb ohne richtungsweisenden Befund; HLA-B51 war negativ.

Unter hochdosierter intravenöser Immunglobulintherapie zeigte sich eine partielle radiologische Regression, jedoch erneute Krankheitsaktivität, sodass 11/2024 eine Eskalation auf Infliximab (5 mg/kgKG) erfolgte.

Methoden: Retrospektive Darstellung des klinischen Verlaufs, einschließlich neurologischer Untersuchung, Liquordiagnostik, serologischer Antikörperdiagnostik sowie kranialer MRT Bildgebung und therapeutischer Intervention

Ergebnisse: Wir berichten über einen jungen erwachsenen Patienten mit 09/2023 erstmanifestem Neuro-Behçet (Aphasie, rechtsseitige Hemiparese). Trotz Steroidtherapie (kompliziert durch steroidinduzierte Psychose), Anakinra und sechs Zyklen Cyclophosphamid zeigte sich 07–10/2024 ein hochaktiver Verlauf mit Fieberschüben und progredienter linksbetonter Hemiparese. Die kranielle MRT demonstrierte wechselnde, teils tumefaktive T2-hyperintense Läsionen der Basalganglien, des Thalamus sowie des Mesencephalons und Pons mit partieller Mittellinienverlagerung.

Die MR-Spektroskopie ergab einen verminderten NAA-Peak und erhöhtes Cholin/Kreatinin-Verhältnis. Eine extensive infektiologische Diagnostik einschließlich viraler PCR, JC-Virus-Diagnostik sowie systemischer Abklärung blieb ohne richtungsweisenden Befund; HLA-B51 war negativ.

Unter hochdosierter intravenöser Immunglobulintherapie zeigte sich eine partielle radiologische Regression, jedoch erneute Krankheitsaktivität, sodass 11/2024 eine Eskalation auf Infliximab (5 mg/kgKG) erfolgte. Ab 01/2025 kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung mit weitgehender radiologischer Rückbildung der entzündlichen Läsionen. Eine isolierte kleine temporomesiale Kontrastmittelaufnahme blieb ohne erneute tumefaktive Dynamik. Im weiteren Verlauf wurden Anti-Infliximab-Antikörper nachgewiesen, weshalb eine additive Therapie mit Methotrexat eingeleitet wurde. Bis 02/2026 bestand eine klinische Stabilisierung mit residueller Dysarthrie ohne erneute hochgradige entzündliche Aktivität.

Schlussfolgerungen: Der Fall illustriert einen aggressiven Behçet-like Neuroinflammationsverlauf trotz fehlender systemischer Kriterien und negativer HLA-B51-Testung. Serielle MRT-Untersuchungen sind entscheidend für Diagnosesicherung und Therapiesteuerung. Bei therapierefraktärer Aktivität kann eine TNF-α-Blockade zu anhaltender Stabilisierung führen, wobei immunogene Wirkverluste berücksichtigt werden müssen.

DGN-WP-78

Diagnostische und prognostische Nutzbarkeit neuer Biomarker bei autoimmuner Enzephalitis

Erda Bucak[1], Franz Felix Konen[1], Franziska Bachhuber[2], Justina Dargvainiene[3], Mar Guasp[4], Juliette Brenner[5], Anna Lena Streichert[1], Dominica Hudasch[1], Lina Marie Albers[1], Saskia Räuber[6,7], Kai Siebenbrodt[8], Michael Khalil[9], Marie Süße[10], Jan Lewerenz[2], Christine Falk[11], Nico Melzer[6], Sven G. Meuth[12], Philipp Schwenkenbecher[1], Thomas Skripuletz[1], Hayrettin Tumani[2], Franziska Thaler[13,14], Tania Kümpfel[13], Maarten Titulaer[5], Jan Lünemann[12], Frank Leypoldt[3,15], Kurt-Wolfram Sühs[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Klinische Chemie, Kiel, Deutschland, [4]Hospital Clinic de Barcelona, Klinik für Neurologie und Neuroimmunologie, Barcelona, Spain, [5]Erasmus University Medical Center, Klinik für Neurologie, Rotterdam, Netherlands, [6]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [7]Universitätsklinikum Münster, Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland, [8]Universitätsmedizin Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland, [9]Medizinische Universität Graz, Klinik für Neurologie, Graz, Österreich, [10]Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland, [11]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transplantationsimmunologie, Hannover, Deutschland, [12]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [13]Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland, [14]Ludwig-Maximilians-Universität München, Biomedizinisches Centrum, Medizinische Fakultät, München, Deutschland, [15]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Autoimmune Enzephalitiden (AE) sind immunvermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die sich heterogen mit psychiatrischen, kognitiven und neurologischen Symptomen manifestieren können. Liquorpathologien wie Pleozytose und oligoklonale Banden (OKB) stellen zentrale Diagnosekriterien bei AE dar; was bislang jedoch fehlt ist die Etablierung weiterer Biomarker mit diagnostischer und prognostischer Relevanz. Kappa freie Leichtketten (KFLC) sind sensitive Marker für intrathekale Immunglobulinsynthese und wurden 2024 komplementär zu den OKB in die McDonald-Kriterien bei Multipler Sklerose (MS) aufgenommen. Darüber hinaus weisen Neurofilamentleichtketten (NfL) und das saure Gliafaserprotein (GFAP) prognostischen Nutzen bei MS-Patient:innen auf. Beta-Synuclein (ß-Syn), ein Marker für synaptische Degeneration, wurde in einer ersten Studie zu AE untersucht und korrelierte mit der Krankheitsschwere und neuropsychiatrischen Symptomen. Neben axonalen und synaptischen Markern bieten Zytokine zusätzliche Einblicke in inflammatorische Prozesse.

Ziele: Untersuchung der diagnostischen und prognostischen Nutzbarkeit von KFLC, NfL, GFAP, ß-Syn und Zytokinen in der prospektiven, multizentrischen GENERATE-Kohorte.

Fragestellung: Lassen sich KFLC zur Diagnosestellung einer definitiven AE nutzen? Korrelieren NfL, GFAP, Zytokine und ß-Syn mit der Krankheitsschwere und bieten diese eine prognostische Aussagekraft für den weiteren Krankheitsverlauf?

Lassen sich durch ß-Syn AE mit psychiatrischen Manifestationen von psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie abgrenzen?

Methoden: Bei der longitudinalen Analyse wurden insgesamt 92 Liquor-Serum-Probenpaare von Patient:innen mit definitiver AE (entsprechend der Kriterien von Graus et al.) und NMDAR-, LGI1- oder CASPR2-Antikörper(AK)-Nachweis analysiert. Dazu wurden 15 AK-positive ohne Erfüllung der AE-Kriterien (AK+ ohne AE) sowie jeweils 30 alters- und geschlechtsgematchte Patient:innen mit MS, Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Enzephalitis und Normaldruckhydrozephlaus (NPH) als Kontrollen eingeschlossen.

KFLC wurden nephelometrisch (N Latex FLC Kappa Kit, Atellica Neph 630 System, Siemens) und NfL und GFAP mittels Ella-Immunoassay (BioTechne) gemessen. Die Zytokine wurden mit dem Luminex-basiertem Multiplex Assay (Human Th17-plex, Hercules, California) bestimmt.

Zusätzlich wurde bei 50 AE, 15 AK+ ohne AE sowie 35 gematchten Kontrollpatient:innen mit Schizophrenie ß-Syn (ELISA-Assay) im Liquor gemessen. Die zweite Laboranalyse erfolgte im Median nach 9 Monaten (IQR: 3-21). Für die klinische Einschätzung mit einem medianen Follow-Up von 38 Monaten (IQR: 20-74) wurde der CASE-Score (Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis) herangezogen.

Ergebnisse: Eine Liquorpleozytose war bei 45% und positive OKB bei 49% der AE-Patient:innen nachweisbar, während insgesamt 63% intrathekale KFLC-Synthese aufwiesen (davon 94% mit NMDAR- 50% mit LGI1- und 53% mit CASPR2-Enzephalitis). Die Liquor-NfL-z-Scores korrelierten stark mit der initialen Krankheitsschwere; ein Anstieg um eine Standardabweichung war mit einer Zunahme des CASE-Scores um etwa 10 Punkte assoziiert (β=0.61).

Longitudinale Veränderungen der Liquor-NfL-Konzentrationen (delta-Werte) waren signifikant mit ungünstigeren klinischen Verläufen assoziiert (CASE: adjustiertes R^2 = 0,175). Die Konzentrationen von ß-Syn waren in der AE-Gruppe signifikant höher als bei den Kontrollen, insbesondere im Vergleich zur psychiatrischen Kontrollgruppe (Median: 261,6 pg/ml vs. 26,42 pg/ml, p < 0,0001).

Schlussfolgerungen: In dieser multizentrischen GENERATE-Kohorte zeigten KFLC eine höhere Sensitivität als die etablierten Liquormarker für die Diagnose von AE, während sich NfL als vielversprechendste prognostische Biomarker herausstellten. Auch ß-Syn scheint diagnostisch relevant zu sein, insbesondere zur Abgrenzung von AE mit psychiatrischer Beteilung vs. Schizophrenie. Die Datenanalyse zur prognostischen Nutzbarkeit von ß-Syn erfolgt derzeit. Die Ergebnisse werden auf dem Kongress präsentiert.

DGN-WP-97

Zilucoplan in Germany: Patient characteristics and corticosteriod use in generalized myasthenia gravis

Jan-Hendrik Stahl[1], Annekathrin Rödiger[2], Luis Möckel[3], Claudio Schiener[4], Gwendolyn Schildgen[4], Tobias Möllers[3]

[1]University of Tuebingen, Department of Neurology and Epileptology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tuebingen, Germany, [2]Jena University Hospital, Department of Neurology & Center for Rare Diseases, Jena, Germany, [3]UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein, Germany, [4]Insight Health GmbH, Waldems-Esch, Germany

Background: Treatment with zilucoplan has resulted in meaningful improvements in patient- and physician-reported outcomes in clinical trials among patients with generalized myasthenia gravis (gMG). With the approval of zilucoplan, we are now starting to see the first real-world data on the characteristics of zilucoplan patients.

Objectives: The aim of this study was to understand the characteristics and corticosteroid use in patients with gMG who were the first to use zilucoplan in real-world clinical practice in Germany.

Methods: This retrospective cohort study (study period 3/2023-10/2025) was based on the Insight Health prescription database, covering approximately 64 million statutorily health insured individuals in Germany. Eligible patients were aged ≥18 years with ≥1 prescription (index) of zilucoplan. The main outcomes of interest were the sociodemographic characteristics and the clinical profile based on prescribed medications pre-index as well as the corticosteroids and other gMG medication dosage post-index (0 to 9 months) compared to pre-index (-9 to 0 months). The dosage of corticosteroids and other gMG medication reported is the estimated prescribed daily dosage (PDD) based on the amount (mg) prescribed divided by the observational period (in days).

Results: A total of 57 patients (64.9% female; mean age: 54.1 years) were included in the study (Table). Most patients received pyridostigmine (87.7%) and corticosteriods (75.4%) before initiating zilucoplan. Non-steriodal immunosuppressants were used less frequently (azathioprine: 35.1%; mycophenolate mofetil: 29.8) pre zilucoplan initiation. Previous treatment with targeted therapies included ravulizumab (21.1%), eculizumab (5.3%), efgartigimod (17.5%) and rituximab (1.8%). Around 54% of patients were naïve to targeted therapies when initiating zilucoplan. The estimated reduction in

the PDD for corticosteriods between pre-and post-index was 18.98mg (N=30), indicating potential for CS reduction with zilucoplan treatment (Figure). In addition, a reduction in PDD of pyridostigmine (-683.32mg; N=33) and azathioprine (-74.10mg; N=17) was observed.

Demographics	
Age	
Mean (SD)	54.1 (15.9)
Sex - n (%)	
Female	37 (64.9)
Male	18 (31.6)
Unknown	2 (3.5)
gMG pre-medication - n (%)	
Symptomatic treatment	
Pyridostigmine	50 (87.7)
Immunotherapy	
Corticosteriods	43 (75.4)
Azathioprine	20 (35.1)
Mycophenolate mofetil	17 (29.8)
Targeted therapies	
Ravulizumab	12 (21.1)
Eculizumab	3 (5.3)
Efgartigimod alfa	10 (17.5)
Rituximab	1 (1.8)
Non gMG pre-medication - n (%)	
Antidepressants	10 (17.5)
Diabetes medication	7 (12.3)
Antihypertensives	23 (40.4)
Anxiolytics	2 (3.5)
Dyslipidemia medication	6 (10.53)

Table. Patient characteristics (N=57).

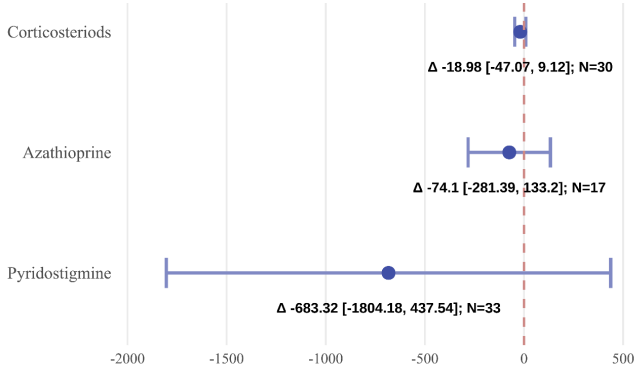


Figure. Mean difference (95% confidence interval) of gMG co-medication post-index (0 to 9 months) compared to pre-index (-9 to 0 months).

Conclusions: Patients who initiated zilucoplan had a history of multiple gMG medications. Around 46% of patients initiating zilucoplan were pre-treated with other targeted therapies. Importantly, treatment with zilucoplan reduced corticosteroids and other gMG medication cumulatively over 9months. Given the relatively small sample size, these results should be interpreted with caution and future studies with larger sample sizes are warranted.

DGN-WP-99

Rozanolixizumab in Germany: Patient characteristics, treatment patterns and corticosteroid use in generalized myasthenia gravis

Annekathrin Rödiger[1], Jan-Hendrik Stahl[2], Luis Möckel[3], Claudio Schiener[4], Gwendolyn Schildgen[4], Tobias Möllers[3]

[1]Jena University Hospital, Department of Neurology & Center for Rare Diseases, Jena, Germany, [2]University of Tuebingen, Department of Neurology and Epileptology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tuebingen, Germany, [3]UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein, Germany, [4]Insight Health GmbH, Waldems-Esch, Germany

Background: Given the improvements in clinical outcome measures in clinical trials, evidence from real-world clinical practice regarding treatment patterns and the extent to which rozanolixizumab may facilitate corticosteroid reduction is now of interest.

Objectives: The aim of this study was to characterize real-world treatment patterns and evaluate the change in corticosteroid dose among patients receiving rozanolixizumab.

Methods: This retrospective cohort study (study period 3/2023-10/2025) was based on the Insight Health prescription database, covering approximately 64 million statutorily health insured individuals in Germany. Eligible patients were aged ≥18 years with ≥1 prescription of rozanolixizumab. The main outcomes of interest were the number of initiated treatment cycles of rozanolixizumab and corticosteroid and other gMG medication dosage post-index (0 to 9 months) compared to pre-index (-9 to 0 months).

One completed treatment cycle of rozanolixizumab was defined as 6-18 vials (until October 14th 2024) or 6-12 vials (beginning October 15th 2024) within 45 days. The treatment cycles were annualized according to length of follow-up and treatment duration.

Treatment throughout follow-up was assessed by multiplying the number of treatment cycles with the median duration of treatment cycles. The dosage of corticosteroids and other gMG medication was the estimated prescribed daily dosage (PDD) based on the amount (mg) prescribed divided by the observational period (in days).

Results: A total of 27 patients (66.7% female; mean age: 55.6) were included in the study (Table 1). Most patients received pyridostigmine (66.7%) and corticosteroids (51.9%) before initiating rozanolixizumab. Previous targeted therapies included rituximab (14.8%), ravulizumab (11.1%) and efgartigimod (7.4%). The annualized number of treatment cycles based on 9 months follow-up was 3.04 initiated cycles (95% confidence interval [CI]: 2.02-4.05; N=27; Figure 1), which included 13 patients initiating only 1 treatment cycle.

Patients with continuous treatment throughout follow-up had an annualized number of 4.10 (95% CI: 2.15-5.14; N=10) cycles. A reduction in the PDD of 10.88mg (N=12) between post-index and pre-index (Figure 2) was estimated. In addition, a reduction in PDD of azathioprine (-275.59mg; N=9) and mostly unchanged PDD for pyridostigmine (+49.65mg; N=13) was observed.

Conclusions: The number of estimated initiated treatment cycles of rozanolixizumab was similar to estimates from clinical trials (2.9 annualized treatment cycles). Overall, treatment with rozanolixizumab reduced corticosteroid and other gMG medication dosage cumulatively over time. Given the relatively small sample size, the results need to be interpreted with caution and future studies with larger sample sizes are warranted.

Demographics	
Age	
Mean (SD)	55.6
Sex [n (%)]	
Female	18 (67.7)
Male	8 (29.6)
Unknown	1 (3.7)
gMG pre-medication [n (%)]	
Symptomatic treatment	
Pyridostigmine	18 (66.7)
Immunotherapy	
Corticosteroids	14 (51.9)
Azathioprine	9 (33.3)
Mycophenolate mofetil	6 (22.2)
Targeted therapies	
Ravulizumab	3 (11.1)
Zilucoplan	1 (3.7)
Efgartigimod alfa	2 (7.4)
Rituximab	4 (14.8)
Non gMG pre-medication [n (%)]	
Antidepressants	2 (7.4)
Diabetes medication	3 (11.1)
Antihypertensives	8 (29.6)
Anxiolytics	1 (3.7)
Dyslipidemia medication	2 (7.4)

Table 1. Patient characteristics (N=27).

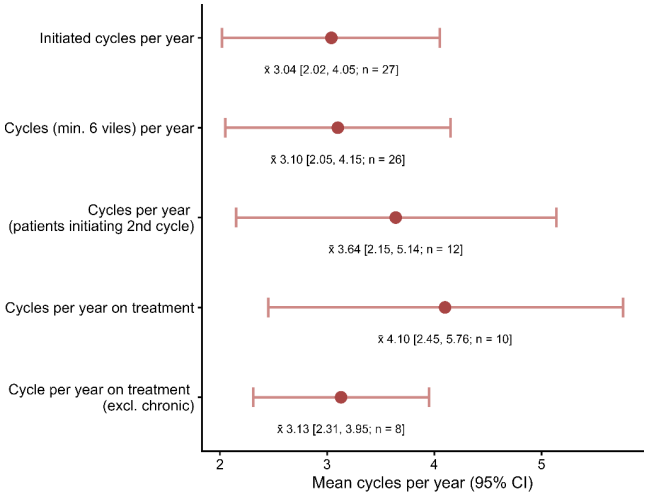


Figure 1. Annualized number of cycles.

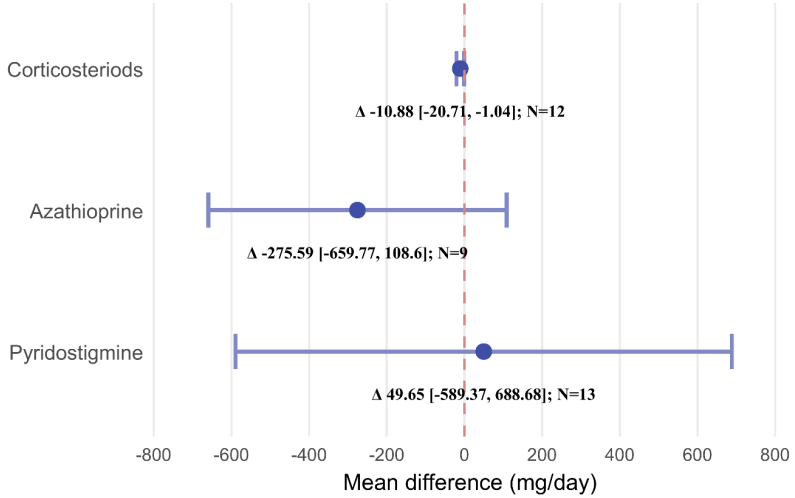


Figure 2. Mean difference of gMG co-medication post-index (0 to 9 months) compared to pre-index (-9 to 0 months).

DGN-WP-125

NICE-Läsionen nach EVT mit ungewöhnlicher Ausdehnung und entzündlichem Liquorbefund

Marcel Wegmann[1], Oliver Theisen[2], Christine Schmidt[1], Björn Wito Walther[1]
[1]SRH Zentralklinikum Suhl, Klinik für Neurologie, Suhl, Deutschland, [2]SRH Zentralklinikum Suhl, Institut für bildgebende Diagnostik, Suhl, Deutschland

Hintergrund: Nicht-ischämische zerebrale Kontrastmittelanreicherungen (NICE-Läsionen) sind eine seltene Komplikation nach endovaskulärer Therapie (EVT) intrakranieller Aneurysmen. Die Inzidenzraten liegen zwischen 0,05 % und 1 %. Die Läsionen präsentieren sich als verzögert auftretende punktförmige, noduläre, auch ringförmige Kontrastmittelanreicherungen im MRT mit periläsionalem Ödem. Sie sind üblicherweise lokalisiert im Versorgungsgebiet des behandelten Aneurysmas. Pathogenetisch wird eine Fremdkörperembolisation der hydrophilen Beschichtung der eingesetzten Devices mit granulomatöser Reaktion angenommen. Neurologische Symptome treten zumeist 1-2 Wochen nach erfolgter EVT auf. Systematische Untersuchungen zu Liquorbefunden gibt es nicht. Als therapeutische Optionen kommen Glukokortikoide als Monotherapie aber auch Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva wie Mycophenolat-mofetil oder Tocilizumab infrage. Feste Behandlungsschemata gibt es jedoch nicht. Bezogen auf die mRankin Scale scheint langfristig ein Outcome mit leichtgradigen Funktionseinschränkungen (Grad 1-2) erreichbar zu sein. Es kommt jedoch in 65-75% der Fälle zu Rezidiven. Ein Fortschreiten des bildmorphologischen Befundes scheint nicht mit einer klinischen Verschlechterung einhergehen zu müssen und daher sind Entscheidungen zur Therapieanpassung anhand bildmorphologischer Kriterien kritisch.
Falldarstellung: Die 72-jährige Patientin erhielt eine endovaskulärer Therapie (EVT) eines inzidentellen rechtsseitigem ACA-Aneurysmas (ACA bds. versorgend). Die Versorgung erfolgte mit einem Coiling mittels Titaniumcoils sowie dem Einbringen eines Nautilus-Device. Sieben Tage später klagte sie über Kopfschmerzen und es kam zu rezidivierenden Stur-

zereignissen. Weitere 5 Tage später entwickelte sie akut Somnolenz, hochgradige Hemiparese links sowie motorischen und akustischen Neglect links. MR-morphologisch ließen sich v.a. rechts- aber auch linkshemispherielle T2-hyperintense und teilweise KM-anreichernde Läsionen nachweisen, die wir als NICE-Läsionen interpretierten. Diese Läsionen erreichten neben dem ACA-Versorgungsgebiet bds. auch ausgedehnte Bereiche des Versorgungsgebiets der Art. cerebri media rechts, also deutlich über das Gebiet des interventionell versorgten Aneurysmas hinausreichend.
Kein Nachweis einer Ischämie in der DWI. Liquordiagnostisch war eine Pleozytose mit vorwiegend lymphomonozytärem Zellbild (307 Zellen), Protein 1,16 g/l, keine intrathekale IG-Synthese, kein Erregernachweis festzustellen. Die übrige Umfelddiagnostik (Schlaganfalldiagnostik, Vaskulitis-, Thrombophiliescreening, Tumorsuche) blieb unkritisch. Wir initiierten daraufhin eine Hochdosisglukokortikoidtherapie über 8 Tage, worunter sich die Beschwerden der Patientin besserten und es kam auch bildmorphologisch zu einem Rückgang der Läsionen. Die Entlassung der Patientin erfolgte in beschwerdefreiem Zustand mit einem Prednisolonausschleichschema nach Hause.
Bei der Verlaufskontrolle nach 4 Wochen konnte eine weitgehende Normalisierung des Liquorbefundes erzielt werden (ZZ 12 Mpt/l, Protein 0,5 g/l) und sie war anhaltend beschwerdefrei. Jedoch kam es bildmorphologisch erneut zu einem Progress der Läsionen mit rechtshirnig betonten T2-Anhebungen und progredienten feinfleckigen KM-Anreicherungen. Aufgrund der sich bessernden Klinik entschieden wir uns interdisziplinär gegen eine leptomeningeale Biopsie, leiteten jedoch präventiv eine erneute Hochdosisglukokortikoidtherapie für 3 Tage ein.
Schlussfolgerungen: Im vorliegenden Fall sind die entzündliche Liquorreaktion hervorzuheben und die Tatsache, dass die NICE-Läsionen deutlich über das interventionell versorgte Gebiet hinaus reichen. Außerdem ein vorbestehender, derzeit nicht medikamentös M. Crohn und ein erst kurz vor der EVT ausgeheilter grippaler Infekt mit Notwendigkeit einer Penicillintherapie. Insofern diskutieren wir sowohl kreuzreaktive Mechanismen als auch immunrekonstitutionelle Effekte als mögliche auslösende oder aggravierende Faktoren für die Ausbildung der NICE-Läsionen. Die entzündliche Liquorreaktion in der frühen Phase nach Auftreten der Symptomatik kann ein wichtiger Hinweis auf die immunvermittelte Genese sein und vermutlich als nützlicher Verlaufsparameter therapeutischer Maßnahmen dienen.

DGN-WP-137

Kosten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Caregiver Burden bei Patient:innen mit Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen / Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierter Erkrankung - CHANCE-NMO 2.0/ CHANCE-MOGAD Studie

Franziska Bütow[1], Till Heimendahl[1], Friederike Meier[1], Frieda Bojunga[1], Judith Bellmann-Strobl[2], Friedemann Paul[3], Pedro Sánchez-López[2], Tania Kümpfel[4], Daniel Engels[4], Achim Berthele[5], Katrin Giglhuber[5], Ilya Ayzenberg[6], Carolin Schwake[6], Klemens Angstwurm[7], Makbule Senel[8], Ioannis Vardakas[8], Luisa Klotz[9], Florian Then Bergh[10], Jakob Stögbauer[11], Alexander Winkelmann[12], Daria Tkachenko[1,13], Tjalf Ziemssen[14], Vivien Häußler[15], Markus Kraemer[16], Leila Husseini[17], Elena Buß[18], Markus Kowarik[18], Thorleif Etgen[19], Antonios Bayas[20], Mirjam Korporal-Kuhnke[21], Sven Jarius[21], Brigitte-Theresia Wildemann[21], Katinka Fischer[22], Marius Ringelstein[22,23], Orhan Aktas[22], Corinna Trebst[1], Martin Hümmert[1,24]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, OE7210 Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland, [2]Charité Universitätsmedizin Berlin und Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland, [3]Charité Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, AG Klinische Neuroimmunologie, Berlin, Deutschland, [4]LMU Klinikum, Klinikum Großhadern, Institut für Klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland, [5]Technische Universität München, School of Medicine and Health, Klinik für Neurologie, München, Deutschland, [6]Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [7]Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland, [8]Universität Ulm, Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland [9]Universität Münster, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [10]Universität Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [11]Universitätsklinikum des Saarlandes, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland, [12]Universitätsklinikum Rostock, Klinik für Neurologie, Abteilung für Neuroimmunologie, Rostock, Deutschland, [13]Medizinische Hochschule Hannover, Dekanat für akademische Laufbahnentwicklung, PRACTIS Clinician Scientist Programm, Hannover, Deutschland, [14]Technische Universität Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Neurologie - Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland, [15]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Neurologie und Institut für Neuroimmunologie und MS (INIMS), Hamburg, Deutschland, [16]Alfried-Krupp-Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland, [17]Universitätsklinikum Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland, [18]Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Klinik für Neurologie sowie Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland, [19]Kliniken Südostbayern AG - Klinikum Traunstein, Klinik für Neurologie, Traunstein, Deutschland, [20]Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland, [21]Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, Sektion Neuroimmunologie, Heidelberg, Deutschland, [22]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [23]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, LVR-Klinikum, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, Düsseldorf, Deutschland, [24]Klinikum Agnes Karll Laatzen / Klinikum Region Hannover, Klinik für Neurologie, Laatzen, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) sind seltene Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Eine adäquate Behandlung ist unabdingbar, um eine Behinderungsakkumulation sowie konsekutiven Produktivitätsverlust und Pflegebedürftigkeit zu verhindern. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Erkrankungen sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life**,** HRQoL) auswirken und immense Kosten verursachen, wobei informelle Pflegekosten den größten Kostenanteil darstellen.[1] Inzwischen wurden kostenintensive Therapien für NMOSD zugelassen; Zulassungen für MOGAD werden in naher Zukunft erwartet. Die Auswirkungen auf die Erkrankungskosten, die HRQoL und die Belastung der informelle Pflege leistenden Bezugspersonen (Caregiver Burden) verbleiben unklar.

Ziele: Ziel dieser Studie ist die Erfassung der Kosten, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Caregiver Burdens für NMOSD und MOGAD, die Darstellung von Veränderungen im Vergleich zur Zeit der fehlenden Verfügbarkeit zugelassener Therapien für NMOSD, sowie die Erstellung einer Baseline-Analyse für MOGAD vor der Zulassung kostenintensiver Therapien.

Fragestellung: Wie hoch sind die krankheitsspezfischen Kosten für NMOSD und MOGAD aus gesellschaftlicher Perspektive? Wie gestaltet sich die HRQoL der NMOSD-/MOGAD-Patient:innen? Zeigen sich Trends im Vergleich zur Zeit der fehlenden Verfügbarkeit zugelassener Therapien für NMOSD? Wie stark sind die NMOSD-/MOGAD-Caregiver:innen durch das Erbringen der informellen Pflege belastet?

Methoden: Diese multizentrische Querschnittsstudie, welche an spezialisierten Zentren der Neuromyelitis-Optica-Studiengruppe (NEMOS) durchgeführt wird, nutzt Patient:innenfragebögen, um Daten zur Nutzung medizinischer und nichtmedizinischer Ressourcen sowie zur Arbeitsfähigkeit von Patient:innen (≥ 18 Jahre mit NMOSD gemäß den IPND-Kriterien von 2015 oder MOGAD gemäß den Banwell-Kriterien von 2023) und deren informelle Pflege leistenden Bezugspersonen (Caregiver:innen) zu erheben. Zur Messung der HRQoL wird der EuroQoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L)-Fragebogen verwendet, zur Erfassung des Caregiver Burdens wird das Zarit Burden Interview (ZBI) eingesetzt. Die Studie befindet sich in der aktiven Datenerhebungsphase. Klinische Daten werden aus der NEMOS-Datenbank bezogen. Die Kostenanalyse wird aus gesellschaftlicher Perspektive unter Verwendung eines Micro-Costing-Ansatzes durchgeführt.

Ergebnisse: Bislang wurden 100 Patient:innen mit NMOSD aus 15 und 97 Patient:innen mit MOGAD aus 16 NEMOS-Zentren sowie 42 NMOSD- und 30 MOGAD-Caregiver:innen in die Studie eingeschlossen. Erste Ergebnisse werden auf dem DGN-Kongress 2026 vorgestellt.

Literatur:

[1]Hümmert MW, Schöppe LM, Bellmann-Strobl J, et al. Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Disease: CHANCE^{NMO} Study. *Neurology*. 2022;98(11):e1184-e1196. doi:10.1212/WNL.0000000000200052

DGN-WP-139

Phenotypic Heterogeneity in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Three Data-Driven Subtypes and Their Implications for Clinical Management

Paula Quint[1,2], Felix Kohle[3], Menekse Oeztuerk[1,2], Jeremias Motte[4], Anna Lena Fisse[4], Frauke Stascheit[5], Elisa Gilliam[6], Alice De Lorenzo[1,2], Ali Afzali[7], Katinka Fischer[8], Paul Disse[8], Christopher Nelke[1,2], Louisa Müller-Miny[9], Anne-Kathrin Mausberg[10], Mark Stettner[10], Kalliopi Pitarokoili[4], Gerd Meyer zu Hörste[9], Robert Brunkhorst[6], Marc Pawlitzki[8], Stefanie Schreiber[11], Achim Berthele[7], Bernhard Hemmer[12], Michael Schroeter[3], Sven G. Meuth[8,9], Christina Schroeter[8,9], Tobias Ruck[1,2]

[1]Department of Neurology, BG University Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany, [2]Heimer Institute for Muscle Research, Bochum, Germany, [3]University of Cologne and University Hospital Cologne, Cologne, Germany, [4]Department of Neurology, Ruhr University Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany, [5]Department of Neurology with Experimental Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, [6]Department of Neurology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany, [7]Institute for Experimental Neuroimmunology and Department of Neurology, Technical University of Munich, School of Medicine and Health, Munich, Germany, [8]Department of Neurology, Medical Faculty and University Hospital, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [9]Department of Neurology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany, [10]Department of Neurology, Center for Translational Neuro- and Behavioural Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Germany, [11]Department of Neurology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, [12]Department of Neurology, Technical University of Munich, School of Medicine and Health, Munich, Germany

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) presents with substantial phenotypic heterogeneity, yet current classifications do not adequately capture clinically meaningful subgroups.

Objective: Our objective was to integrate demographic, clinical, diagnostic, and therapeutic variables to identify subgroups with distinct characteristics and to explore whether these subgroups differ in disease course and treatment response.

Question: Given the substantial heterogeneity, we aimed to develop a novel, clinically meaningful CIDP classification using unsupervised clustering.

Methods: In this observational, multicenter retrospective cohort study we screened 425 patients diagnosed with typical CIDP or CIDP variants from 10 German centers. Standardized data including demographic, clinical, electrophysiological, laboratory, comorbidity, and treatment information were collected. 350 patients were then randomly assigned to the discovery cohort and 75 to the validation cohort. We performed unsupervised clustering and post-hoc analysis to identify clusters and define subtypes.

Results: Three distinct clusters showed marked differences:

Cluster 1: Older patients with high disability and cardiovascular comorbidity, as well as axonal-demyelinating neurography.

Cluster 2: Younger patients with ataxia and neuropathic pain on early treatment start.

Cluster 3: Demyelination-dominant CIDP with antinuclear antibody (ANA) positivity.

Post-Hoc analyses showed marked differences in disease progression and treatment regimens.

Conclusions: Unsupervised clustering revealed three clinically meaningful CIDP subtypes, each exhibiting distinct presentations and trajectories. Clusters 1 and 3 represent "red flag" subgroups requiring regular monitoring and escalation strategies. These findings highlight the need for more individualized therapeutic and monitoring strategies within CIDP classification frameworks. Notably, they also suggest that current clinical classification systems may benefit from expansion to better support nuanced clinical decision-making.

DGN-WP-157

Intrathecal Complement Synthesis in Neurological Disorders: Impact of Blood–CSF Barrier Function

Deborah Katharina Erhart[1], Fridtjof Harder[2], Susa Savukoski[3], Franziska Bachhuber[1], Markus Huber-Lang[3], Christoph Schmidt[2], Hayrettin Tumani[1]

[1]University Hospital Ulm, Neurology, Ulm, Germany, [2]University Hospital Ulm, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, Toxicology and Pharmacology of Natural Products, Ulm, Germany, [3]University Hospital Ulm, Institute of Clinical and Experimental Trauma Immunology, Ulm, Germany

Background/Objectives: The complement system appears to play a pivotal role in maintaining cerebral homeostasis and extends far beyond its classical function in immune defence within the central nervous system. Both deficient and excessive complement activity have been implicated in pro-inflammatory states and synaptic dysfunction, as observed in neurodegenerative and neuroinflammatory disorders such as Alzheimer's disease (AD), multiple sclerosis (MS), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Although complement proteins (CPs) have been detected in cerebrospinal fluid (CSF) across various neurological conditions, their origin, whether intrathecal or systemic, remains unclear.

Question: The aim of this study was to assess whether the complement proteins C1q, C3, C3a, C4, C5a, factor I, factor H, and factor D are reliably detectable in cerebrospinal fluid (CSF), and to determine their intrathecal fraction while accounting for blood–CSF barrier function.

Methods: CSF and EDTA-plasma samples were obtained from 39 patients (AD: n=9; ALS: n=10; MS: n=9; patient controls (PC): n=11). Complement analytes were quantified using two ELISA-based chemiluminescent multiplex assays (MicroVue™ Complement Multiplex A900/A916, QuidelOrtho, San Diego, USA). The hydrodynamic radii of purified human C1q and C4 (both CompTech, Tyler, USA) were determined by dynamic light scattering (DLS). Hydrodynamic radii for C3, C3a, C5a, factor I, factor H, and factor D were obtained from the literature, including values derived from DLS measurements. Assuming constant plasma concentrations, Q_{lim}(CP) was calculated for each complement protein to estimate the expected CSF concentration based solely on passive diffusion across the blood–CSF barrier. This was performed using the linear equation derived from Felgenhauer's filtration diagram: y=10^(m×log10(x)+t), where m=–1.5958, t=3.1775, and x represents the hydrodynamic radius (Å). The upper limit of CSF concentrations and the intrathecal fraction (IF) of each complement protein were calculated using the following equations: $CSF_{lim}(CP)[\mu g/ml]=(CP)_{plasma}\times Q_{lim}(CP)$ and $CP\text{-}IF[\%]=((CP_{CSF\text{-}absolute}-CSF_{lim}(CP))/CP_{CSF\text{-}absolute})\times 100$.

Results: All analysed complement components were detectable in both CSF and EDTA-plasma samples. Using DLS, the hydrodynamic radii of C1q and C4 were determined to be 134Å and 86Å, respectively. Across the entire cohort, a predominantly intrathecal origin (>90%) was observed for C3, C3a, and C4, with calculated IF of 90.8%, 92.9%, and 99.7%, respectively. Substantial intrathecal contributions were also found for C1q and factor H, with IF values of 70.4% and 67.8%, respectively. In contrast, factors I and D (36.7% and 42.3%) and C5a (0%) did not show evidence of predominant or exclusive intrathecal synthesis or generation (in the case of C5a). No significant differences in intrathecal fractions were observed between the PC group and the remaining cohort ($p>0.05$).

Conclusions: To account for the selective permeability of the blood–CSF barrier, particularly its size-dependent discrimination, we calculated the intrathecal synthesis of complement proteins in our cohort based on Felgenhauer's filtration model.

This approach assumes passive diffusion dependent on molecular size and hydrodynamic radius. For several complement proteins, we observed a predominantly intrathecal origin (C1q, C3, C4, factor H) or generation (C3a). Future studies should apply this approach to larger cohorts, including non-inflammatory, non-neurodegenerative control groups, as well as selected disease populations such as MS and AD.

DGN-WP-162

Direktvergleich von verschiedenen Substanzen zur anti-CD20-gerichteten B-Zell-Depletion bei neuroimmunologischen Patienten: Effektivität, Infektionsraten und Immunprofile in einer deutschen Kohorte

Jakob Stögbauer[1], Moritz Bewarder[2], Linda Groß[1], Lorenz Thurner[1], Klaus Fassbender[1], Rebecca Urschel[2], Olaf Stuve[3], Marc Pawlitzki[4], Sven G. Meuth[5], Hanne-Cathrin Flinstad Harbo[6], Gro Owren Nygaard[6], Einar August Høgestøl[6], Martina Sester[2], Sergiu Groppa[1], Mathias Fousse[1]

[1]Universitätsklinikum des Saarlandes, Neurologie, Homburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, [3]University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States, [4]Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, [6]Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, Oslo, Norway

Hintergrund: Die anti-CD20-gerichtete B-Zell-Depletion hat sich zu einem weit verbreiteten therapeutischen Ansatz bei Erkrankungen mit systemischer und ZNS-Inflammation entwickelt. Neben der angestrebten B-Zell-Depletion kommt es zu relevanten Veränderungen der humoralen und zellulären Immunantwort. Trotz des umfassenden Einsatzes dieser Medikamente fehlen direkte Vergleichsanalysen zwischen verschiedenen B-Zell-depletierenden Wirkstoffen.
Ziele: Direkter Vergleich von Wirksamkeit, Infektionsraten sowie Auswirkungen auf Immunglobuline und den zellulären Immunstatus bei neuroimmunologischen Patienten unter Rituximab (RTX), Ocrelizumab (OCR) und Ofatumumab (OFA).
Methoden: 262 Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen, die mit Ocrelizumab, Ofatumumab oder Rituximab behandelt wurden, wurden über einen medianen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet. Schubraten, Infektionsraten und die Immunglobulinkonzentrationen wurden vierteljährlich überwacht.
Darüber hinaus wurden Veränderungen der zellulären Immunität (Differenzblutbild, natürliche Killerzellen, CD19+-, CD3+-, CD4+- und CD8+-Zellen) sowie die polyklonale T-Zell-Funktion (gemessen anhand der Reaktivität) mittels multidimensionaler Durchflusszytometrie analysiert.
Ergebnisse: Jährliche Schubraten waren sowohl in der OCR- als auch in der OFA-Gruppe niedrig (0,11 (95 % KI 0,06 – 0,15) bzw. 0,08 (0,05 – 0,16)). Infektionen traten unter Ofatumumab signifikant seltener auf ($p < 0{,}001$). Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei Rituximab-Patienten signifikant häufiger und früher beobachtet ($p < 0{,}001$). Die Behandlung mit Ocrelizumab war mit einer Verringerung der prozentualen Lymphozyten und einem Anstieg des Anteils der $CD3^+$-T-Zellen verbunden, während Ofatumumab mit einem Anstieg des CD4/CD8-Verhältnisses in Verbindung stand. Die anti-CD20-Antikörper hatten keinen Einfluss auf die T-Zell-Reaktivität nach polyklonaler Stimulation.
Schlussfolgerungen: Die anti-CD20-gerichtete B-Zell-Depletion ist bei neuroimmunologischen Erkrankungen wirksam, unabhängig davon, welcher CD20-Antikörper verwendet wird. Es wurden jedoch Unterschiede bei den Infektionsraten und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hypogammaglobulinämie beobachtet.
Zusammen mit neuen Erkenntnissen über die unterschiedlichen Auswirkungen von CD20-Antikörpern auf Lymphozyten-Subpopulationen könnten diese Ergebnisse als Grundlage für künftige individualisierte Behandlungsstrategien dienen.

DGN-WP-165

Multifokales Anti-Yo-assoziiertes paraneoplastisches Syndrom mit ausgeprägter extrazerebellärer Manifestation und unauffälliger MRT

Galal Banat[1], Eva Fricke[2], Beyhan Ataseven[3], Nina Pauly[4], Christoph Redecker[5]
[1]Universität Bielefeld, Medizinische Fakultät OWL, Universitätsklinik für Neurologie und Neurogeriatrie, Klinikum Lippe, Lemgo, Deutschland, [2]Universität Bielefeld, Medizinische Fakultät OWL, Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Lippe, Lemgo, Deutschland, [3]Universität Bielefeld, Medizinische Fakultät OWL, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Lippe, Detmold, Deutschland, [4]Universität Bielefeld, Medizinische Fakultät OWL, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfegeriatrie, Klinikum Lippe, Detmold, Deutschland, [5]Universität Bielefeld, Medizinische Fakultät OWL, Klinik für Neurologie und Neurogeriatrie, Klinikum Lippe, Lemgo, Deutschland

Hintergrund: Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) sind seltene immunvermittelte Erkrankungen im Zusammenhang mit malignen Tumoren. Anti-Yo-Antikörper sind klassischerweise mit der paraneoplastischen zerebellären Degeneration (PCD) assoziiert und führen typischerweise zu einer überwiegend isolierten Kleinhirnbeteiligung. Extrazerebelläre Manifestationen sind selten, jedoch in Einzelfällen und kleinen Fallserien beschrieben.
Ziel: Darstellung eines ungewöhnlichen Anti-Yo-assoziierten paraneoplastischen Syndroms mit multifokaler Beteiligung des zentralen Nervensystems.
Methode: Fallbericht einer 54-jährigen Patientin mit progredienter neurologischer Symptomatik bei Mammakarzinom. Die Diagnostik umfasste wiederholte MRT-Untersuchungen von Neurokranium und Wirbelsäule, Liquoranalytik einschließlich infektiologischer und zytologischer Diagnostik, onkoneuronale Antikörper im Serum und Liquor, neurophysiologische Untersuchungen (EMG, somatosensibel evozierte Potentiale) sowie FDG-PET/CT.
Ergebnisse: Die stationäre Aufnahme erfolgte im September 2025 bei seit März progredienter zerebellärer Symptomatik mit Ataxie und Dysarthrie. Bereits im August 2025 war ein multizentrisches Mammakarzinom (pT1c(2),cN0,cM0) diagnostiziert worden. Bei Nachweis von Anti-Yo-Antikörpern im Serum und Liquor wurde der Verdacht auf eine paraneoplastische zerebelläre Degeneration gestellt.
Trotz neoadjuvanter Chemotherapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Paclitaxel kam es zu einer raschen neurologischen Verschlechterung mit Paraparese, sensiblem Niveau (Th5–6) sowie Blasen- und Mastdarmfunktionsstörung. In der MRT zeigte sich kein strukturelles Korrelat für die spinale Symptomatik.
Differenzialdiagnostisch wurde bei neurographischen Hinweisen auf eine demyelinisierende Neuropathie und albuminozytärer Dissoziation initial eine entzündlich-demyelinisierende Genese (Polyradikulitis) diskutiert. Beidseits positive Pyramidenbahnzeichen sprachen jedoch gegen eine primär periphere Ursache. Ein Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) führte nur zu einer kurzfristigen, nicht anhaltenden Besserung.
Nach Mastektomie (R0-Resektion) im Dezember 2025 kam es zu einer weiteren Progredienz mit hochgradiger Paraplegie, distal betonter beidseitiger Armparese sowie bulbärer Symptomatik mit Dysphagie. Die wiederholten MRT-Untersuchungen zeigten abgesehen von einer progredienten Kleinhirnatrophie kein strukturelles Korrelat. Liquordiagnostisch bestand eine milde lymphomonozytäre Pleozytose bei erhöhter Eiweißkonzentration ohne intrathekale Immunglobulinsynthese.
Hinweise auf eine infektiologische Genese oder auf maligne Zellen im Liquor ergaben sich nicht. Neurophysiologisch zeigten sich nicht ableitbare somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) der unteren Extremitäten als Hinweis auf eine zentrale sensible Leitungsstörung bei unauffälligem EMG. In der FDG-PET/CT zeigte sich ein bilateraler Hypometabolismus des Kleinhirns sowie ein Hypermetabolismus im Bereich von Hirnstamm und zervikalem Rückenmark ohne korrespondierenden MRT-Befund.
Zusammenfassend zeigt sich ein seltenes Anti-Yo-assoziiertes paraneoplastisches Syndrom mit zerebellärer Degeneration und zusätzlicher Mitbeteiligung des zervikalen Rückenmarks sowie des Hirnstamms im Sinne einer Enzephalomyelitis. Die Kombination dieser Manifestationen in einer Patientin ist ungewöhnlich, insbesondere bei fehlendem strukturellem MRT-Korrelat.

Schlussfolgerung: Der Fall erweitert das klinische Spektrum Anti-Yo-assoziierter paraneoplastischer Syndrome über die klassische zerebelläre Manifestation hinaus und zeigt eine seltene multifokale Beteiligung des zentralen Nervensystems. Die Diskrepanz zwischen schwerer klinischer Symptomatik und unauffälliger MRT unterstreicht, dass eine zentrale Beteiligung auch ohne strukturelles Korrelat vorliegen kann. Die FDG-PET/CT kann hierbei zusätzliche diagnostische Hinweise liefern. Bei entsprechender Konstellation sollte frühzeitig an eine paraneoplastische Genese gedacht und eine multimodale Diagnostik eingeleitet werden.

DGN-WP-170

Vergleich der klinischen Verläufe und Lebensqualität unter subkutaner versus intravenöser Gabe von Immunglobulinen bei Patient:innen mit CIDP

Jana Dergham[1], Dilara Köz[1], Dilara-Meryem Isci[1], Carolin Tennhoff[1], Leonie Hülsmann[1], Elena Schmitz[1], Dimitrios Diamantis[1], Anna Lena Fisse[1], Jeremias Motte[1], Ralf Gold[1], Kalliopi Pitarokoili[1], Rafael Klimas[1]
[1]*Klinik für Neurologie, St. Josef Hospital Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland*

Hintergrund: Der direkte Vergleich zwischen subkutanen (SCIG) und intravenöser Immunglobulingabe (IVIG) als Therapieoption bei der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) rückt zunehmend in den Mittelpunkt der modernen Behandlungsstrategien. Das im Serum gemessene Neurofilament-light-chain (sNfL) dient als Biomarker für neuronale Schädigung.
Ziele: Das Ziel dieser Untersuchung ist die vergleichende Analyse der Krankheitsdynamik bei Patient:innen mit CIDP unter SCIG versus IVIG (motorische und sensible Funktionsstabilität sowie die patientenberichtete Lebensqualität). Darüber hinaus werden die sNfL Werte verglichen.
Fragestellung: Bietet SCIG im Vergleich zu IVIG eine gleichwertige oder überlegene Stabilisierung im klinischen Verlauf? Inwieweit lassen sich unter SCIG Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität feststellen? Wie verhalten sich die NfL-Werte in Abhängigkeit vom Applikationsweg?
Methoden: Mithilfe der longitudinalen prospektiven Registerstudie „Immune-mediated Neuropathies Biobank" (INHIBIT) wurden Patienten*innen unter Therapie mit SCIG und IVIG ausgewählt. Die Datenerhebung erfolgte prospektiv in jährlichen Abständen mit einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren. In der SCIG-Kohorte wurden zusätzlich Daten der letzten Untersuchung unmittelbar vor dem Therapiebeginn berücksichtigt.
Folgende Parameter wurden erhoben: Motorische Funktion (INCAT-ODSS, MRC-SS, Griffstärke in kPa), sensible Funktionen (INCAT-ISS), Bochumer-Ultraschall-Score (CSA-Bestimmung des N. ulnaris in der Guyon-Loge und Axilla, N. suralis und N. radialis) und ENG-Score (basierend auf cMAP und sNAP nach Grüter et al. 2022). Scores zum funktionellen Outcome / Depression: RODS, BDI und INQoL-Score.
Ergänzend erfolgte die Bestimmung des NfL-Werts im Serum mittels Quanterix SIMOA-Kits. Statistisch wurde der ungepaarte t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test herangezogen; für gepaarte Analysen erfolgten der gepaarte t-Test oder der Wilcoxon-Test (p-Wert < 0,05 statistisch signifikant).
Ergebnisse: Verglichen wurden eine alters- und geschlechtsgematchte SCIG- (n = 33; 52 % typisch, 48% Varianten) und IVIG-Kohorte (n = 28; 43 % typisch, 57% Varianten). Drei Jahre nach Therapiebeginn zeigte sich zwischen den Kohorten keine Unterschiede in den motorischen Funktionen, ENG oder Nervenultraschall. Signifikante Vorteile der SCIG-Therapie zeigten sich bei CIDP-Varianten: Nach 2 Jahren in der Lebensqualität (INQoL-Funktional: SCIG 86,6 ± 13,82 (n=16) vs IVIG 70,13 ± 19,98 (n=15); p=0,006; -Mental: 90,77 ± 14,8 (n=16) vs 77,58 ± 18,98 (n=15) p=0,009) sowie nach 3 Jahren im INCAT-ISS (p=0,016), BDI (p=0,046) und INQoL-Mental (p=0,019).
Unter SCIG waren zudem nach 3 Jahren die sNfL-Werte im Vergleich zu IVIG erhöht (22,16 ± 14,27 (n=15) vs. 10,41 ± 5,45 pg/ml (n=24); p<0,001), während es beim Baseline-Zeitpunkt keine Unterschiede gab. Die Analyse von alter- und BMI bereinigten sNfL Z-Scores zeigt dieselbe Entwicklung (p<0,001).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse deuten auf eine motorische Äquivalenz zwischen SCIG und IVIG hin. Insgesamt zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in den erhobenen Scores innerhalb eines 3 Jahres Intervalls. In der Untergruppe der CIDP-Varianten zeigte sich unter Therapie mit SCIG zwar eine bessere Lebensqualität jedoch höhere sNfL Werte nach 3 Jahren im Vergleich zur IVIG-Gruppe. Zwar ist die Aussagekraft hier durch die kleine Fallzahl begrenzt - ältere Studien weisen jedoch darauf hin, dass gepulste IVIG-Gaben aktivierte Komplementbestandteile besser eliminieren könnten (Dalakas et al. 1998).

DGN-WP-171

An antigen-agnostic functional assay for detecting pathogenic autoantibodies in myasthenia gravis

Marlene Wolfsgruber[1], Anna-Sophie Zimmermann[1], Rosa Weng[2], Omar Keritam[2], Paolo Doksani[3], Cansu Elmas[1], Sarah Hoffmann[3], Romana Höftberger[1], Lukas Weigl[4], Lilli Winter[5], Inga Koneczny[1]

[1]Medical University of Vienna, Division of Neuropathology and Neurochemistry, Department of Neurology, Vienna, Austria, [2]Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Austria, [3]Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Neurology with Experimental Neurology, Neuroscience Clinical Research Center (NCRC) and Integrated Myasthenia Gravis Center, Berlin, Germany, [4]Medical University Vienna, Department of Anaesthesia, Intensive Care Medicine and Pain Medicine, Vienna, Austria, [5]Medical University of Vienna, Division of Cell and Developmental Biology, Center for Anatomy and Cell Biology, Vienna, Austria

Background: Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disease hallmarked by pathogenic autoantibodies against proteins at the neuromuscular junction (NMJ). The majority of patients have antibodies against the acetylcholine-receptor (AChR) or muscle-specific kinase (MuSK), and the diagnosis depends on the detection of antigen-specific autoantibodies. A subset of patients with seronegative MG (SNMG) remains negative for currently known autoantibodies. Commonly used muscle cell models used in MG research lack physiological relevance, as they are cell lines of rodent or tumour origin.
Objectives: We aimed to develop a new simple and cost-efficient *in vitro* model that represents human physiology at the NMJ for the detection and functional characterization of NMJ autoantibodies.
Question: Can we detect MG autoantibodies using a novel muscle cell-based assay?
Methods: Primary human muscle stem cells were isolated from orthopaedic surgical waste, muscle identity was validated by cellular staining for MyoD and desmin, and the differentiation efficiency was assessed by fusion index. The expression of neuromuscular proteins Lrp4, MuSK, Dok7, AChR**α** and rapsyn was determined by Western blot. A new muscle cell-based assay (muscle CBA) was developed based on co-localization of AChR and human IgG from sera of 21 AChR-MG, 6 MuSK-MG patients or 25 healthy controls, determined by fluorescence and confocal microscopy. Functional effects of MG autoantibodies were analysed by AChR clustering assay.
Results: We isolated primary human muscle cells from six healthy donors (2 female, 4 male, mean age 36.6 years (range: 20-56)), with expression of muscle and neuromuscular proteins and capacity for myotube differentiation and agrin-induced AChR clustering. The muscle CBA showed 100% specificity (95% CI: 0.87-1) and 96.3% sensitivity for NMJ antibodies in seropositive MG patient sera (95%CI: 0.81-0.99, 26/27 MG sera positive, p<0.0001, Fisher's exact test, Clopper-Pearson method). MG patient sera reduced AChR clusters 2.5-9.4 fold (MuSK-MG: 28.83% (95%CI:18.09-39.58, p=0.005); AChR-MG 1: 31.9% (95%CI:19.63-44.68, p=0.0065); AChR-MG 2: 8.59% (95%CI: 2.97-14.21, p<0.0001), compared to healthy control serum (81.51%; 95%CI:67.4-95.6), Kruskal-wallis, Dunn's post-test).
Conclusions: In conclusion, we present a new cost-efficient *in vitro* model of the human NMJ for functional studies in autoimmune and genetic diseases of the NMJ, and proof-of principle data for a new muscle CBA for antigen-agnostic detection of neuromuscular autoantibodies.

DGN-WP-176

„KI-gestützte Auswertung axonaler und zellulärer kornealer Parameter bei Patienten mit einer CIDP“

Dilara Köz[1], Rafael Klimas[1], Asif Setu[2,3], Annika Altenborg[1], Nayia Stylianou[1], Jana Dergham[1], Elena Schmitz[1], Leonie Hülsmann[1], Dilara-Meryem Isci[1], Luca Klink[1], Dimitrios Diamantis[1], Melissa Sgodzai[1], Baffour Sarpong[1], Tobias Ruck[4], Ralf Gold[1], Jeremias Motte[1], Elena Krumova[4], Anna Lena Fisse[1], Philipp Steven[5], Kalliopi Pitarokoili[1], Dietrich Sturm[6]

[1]Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [2]Klinik für Augenheilkunde, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum der Universität zu Köln, Klinische Abteilung für Trockenes Auge und okuläre GvHD, Uniklinik zu Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, [3]Klinische Abteilung für Trockenes Auge und okuläre GvHD, Uniklinik zu Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, BG-Universitätsklinikum, Bergmannsheil, Bochum, Bochum, Deutschland, [5]Kompetenzzentrum für okuläre GVHD, Centrum für Integrierte Onkologie, Klinik I für Innere Medizin und Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, BG-Universitätsklinikum, Bergmannsheil, Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die korneale konfokale Mikroskopie (CCM) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Darstellung des subbasalen Nervenplexus der Kornea. Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) zeigen regelhaft Verringerungen axonaler kornealer Nervenparameter. Die Menge kornealer immunologischer Zellen (CICs) reflektiert eine erhöhte Erkrankungsaktivität. Bisher eingesetzte Auswertungsmethoden (ACCMetrics und CCMetrics) von CCM-Bildern sind zeitintensiv. Während eine Pilotstudie die Effizienzsteigerung durch KI-gestützte Auswertung belegt, ist die Validität der Differenzierung zwischen erkrankten und gesunden Gruppen weiterhin Gegenstand von Untersuchungen.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist zu zeigen, ob anhand der KI-gestützten Analyse axonaler und zellulärer kornealer Parameter zwischen CIDP-Patienten und Gesunden unterschieden werden kann. Anschließend wurden die kornealen Parameter mit etablierten klinischen CIDP-Scores analysiert.

Fragestellung: Unterscheidet eine KI-gestützte Analyse kornealer axonaler und zelluläre Parameter zwischen Patienten mit einer CIDP und gesunden Kontrollen und findet sich ein Zusammenhang mit klinischen Scores?

Methoden: Untersucht wurden CIDP-Patienten und gesunde Kontrollen. 5 CCM-Bilder pro Auge wurden mittels eines KI-gestützten Deep Learning Algorithmus ausgewertet. Es wurden axonale und zelluläre Parameter analysiert:

Axonale Parameter:

- „*nerve count*“ = Anzahl der Nerven pro Bild,
- „*nerve length*“ = Länge aller Nervenfasern im Bild / mm,
- „*nerve fiber density*“ = Dichte der Nervenfasern / mm^2,
- „*branching points*“ = Anzahl der Verzweigungspunkte pro Bild,
- „*tortuosity coefficient*“ = Maß für die Gewundenheit eines Nervens.

Zelluläre Parameter:

- „*total cell number*“: Summe aller Zellen,
- „*immature cell number*“: Summe aller unreifen Zellen,
- „*mature cell number*“: reife Zellen,
- „*dc density*“ (cells/mm^2): Dichte aller Zellen pro mm^2,
- „*dc size*“ (μm^2) = Größe der Zellen in μm^2.

Folgende klinische Scores fanden Berücksichtigung:

- Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Overall Disability Sum Score (INCAT-ODSS),
- Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Inflammatory Sensory Score (INCAT-ISS),
- Rasch-built Overall Disability Scale (RODS).

Für normalverteilte Variablen erfolgte im Gruppenvergleich ein T-Test und für nicht normalverteilte Daten ein Mann Whitney U-Test. Die Korrelation erfolgte analog nach Pearson oder Spearman. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von < 0,05 definiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden n=100 Patienten mit CIDP (n=80 männlich, n=20 weiblich) mit n=25 gesunden, alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen verglichen. Die CIDP-Patienten wiesen signifikant erniedrigte axonale korneale Nervenparameter im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf (nerve length: CIDP-Patienten (2,16+/- 0,5), Gesunde (2,56+/- 0,62), p = 0,043; nerve fiber density: CIDP-Patienten (13,49+/-3,13), Gesunde (16,01+/-3,86), p = 0,043). Die anderen axonalen und zellulären Parameter offenbarten keinen Unterschied beider Gruppen. Es fanden sich keine Korrelationen zwischen axonalen Parametern und klinischen Scores, während die zellulären Parameter vereinzelt signifikante, schwache Korrelationen aufwiesen (exemplarisch: mature cells und INCAT-ISS, r = 0,237, p = 0,0018; mature cells und RODS, r = -0,255, p = 0,01).

Schlussfolgerungen: Eine KI-gestützte Auswertung axonaler kornealer Parameter unter besonderer Berücksichtigung der „nerve length" und der „nerve fiber density" kann Patienten mit einer CIDP hinreichend sicher von Gesunden unterscheiden. Parameter der CICs korrelieren mit klinischen Parametern einer CIDP. Die Daten weisen darauf hin, dass die Auswertung der CCM-Bilder mit KI-gestützten Methoden zu ähnlichen Ergebnissen führt wie die konventionelle, zeitaufwendige Analyse.

DGN-WP-186

Die therapierefraktäre Myelitis mit bioptischem Verdacht auf eine NMOSD

Katharina Saatkamp[1], Hend Ben Moussa[1], Katinka Fischer[1], Emeline Cordary[1], Patricia Kirschner[1], Nico Melzer[1], Orhan Aktas[1], Sven G. Meuth[1]

[1]*Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund Die Vorstellung des 50-jähriger Patient erfolgte im September 2024 an unserer Klinik zur Therapieeskalation, nachdem er sich extern mit einer subakuten, kontrastmittelaufnehmenden Myelitis von BWK 5–11 bei begleitender Pleozytose (35 Zellen/µl) ohne Erreger- oder Antikörpernachweis vorgestellt hatte. Bei ausbleibender Symptomregredienz unter Therapie mit Aciclovir und Methylprednisolon erfolgte die Verlegung zur Plasmapherese. Bei Übernahme imponierten eine Paraplegie der Beine mit multimodalem sensiblem Querschnittssysndrom auf Höhe Th6-8, eine Areflexie der unteren Extremitäten mit beidseits positiven Pyramidenbahnzeichen, sowie ein Harnverhalt. Relevante Vorerkrankungen bestanden nicht. Im cMRT zeigten sich keine entzündlichen Läsionen. Die evozierten Potentialen objektivierten die Afferenzstörung beider Beine bei unauffälligen MEPs. Die ophthalmologische Zusatzdiagnostik (OCT, VEP) ergab keinen Hinweis auf eine akute oder stattgehabte Optikusneuritis. Liquordiagnostisch persistierte eine lymphozytäre Pleozytose (9 Zellen/µl) ohne den Nachweis von OKBs oder einer intrathekalen Synthese. Die umfangreiche infektiologische Diagnostik, einschließlich HIV-, HTLV- und Hepatitis-Serologie, sowie Aquaporin-4-Antikörper und MOG-Antikörper (letzterer inklusive Fixed und Live Cell Assay) blieb unauffällig.

Therapie und Verlauf Nach sieben Zyklen Plasmapherese konnte der Patient im Oktober 2024 mit Kraftgraden 4/5 der unteren Extremitäten und persistierender neurogener Blasenstörung entlassen werden. Bereits im November 2024 erfolgte die notfallmäßige Vorstellung bei progredienter Paraparese (Kraftgrade 2/5). Das MRT zeigte eine Ausdehnung der Myelitis von BWK 7 bis zum Konus medullaris und der Liquor einen Zellzahlanstieg auf 70 Zellen/µl. Therapeutisch wurden erneut 10 Zyklen Plasmapherese, hochdosiertes Methylprednisolon und 5 Zyklen Immunadsorption durchgeführt, unter der keine wesentliche Verbesserung erzielt wurde.

Zum Ausschluss einer spinalen Fistel erfolgte eine spinale Angiographie ohne pathologischen Befund. Aufgrund erhöhter Werte von Interleukin-2-Rezeptor, Neopterin und β2-Mikroglobulin im Liquor bestand zunächst die Verdachtsdiagnose einer Neurosarkoidose und eine Therapie mit Methotrexat 25 mg/Woche und oralem Prednisolon wurde eingeleitet, wor-

unter sich bis Juni 2025 eine Stabilisierung von MRT und Liquorparametern zeigte. Im Juli 2025 erfolgte die erneute Vorstellung aufgrund einer Exazerbation neuropathischer Schmerzen. Das Verlaufs-MRT zeigte eine Progression der Myelitis mit Kontrastmittelaufnahme von BWK 3 bis zum Konus medullaris. Eine erneute umfassende differenzialdiagnostische Abklärung einschließlich cMRT, PET-CT, CT-Thorax/Abdomen sowie erweiterter Liquordiagnostik (Sarkoidoseparameter, anti-neurale Antikörper, Erregerdiagnostik, Durchflusszytometrie, Klonalitätsanalyse) blieb unauffällig. Die erneuter Eskalationstherapie führte (IVMP, IVIGs, IA) zu keiner relevanten Besserung. Aufgrund der weiterhin unklaren Genese wurde im September 2025 eine Rückenmarksbiopsie durchgeführt.

Histologische Befunde: Histopathologisch fanden sich disseminierte Infiltrate aus Makrophagen, überwiegend CD8-positiven T-Lymphozyten, eine axonale Schädigung mit Ausfall von Axonbesatz sowie reaktiver Gliose. Hinweise auf eine Neurosarkoidose oder ein Malignom fanden sich nicht. Die referenzpathologische Begutachtung an dem Institut für Neuropathologie in Göttingen zeigte zusätzlich ausgeprägte perivaskuläre Komplementablagerungen, vereinbar mit einer antikörpervermittelten Erkrankung im Sinne einer Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankung.

Schlussfolgerungen Der Fall verdeutlicht, dass bei therapierefraktärer, progredienter Myelitis eine NMOSD auch bei negativen Antikörpertests berücksichtigt werden sollte. Histopathologische Befunde können entscheidende Hinweise liefern.

Ausblick: Geplant ist ein Versandt von Liquor- und Serumproben für Live-Cell-Assay Analysen insbesondere von anti-Aquaporin4 Antikörpern an spezialisierte Zentren. Live-Cell-Assays weisen gegenüber den Cell-Based-Assays bei Aquaporin4-Antikörpern eine höhere Sensitivität, eine hohe Spezifität, sowie eine bessere Detektion niedriger Antikörpertiter auf. Bei positivem Nachweis kann die Diagnose NMOSD bestätigt und eine gezielte Therapie zur Verhinderung weiterer schwerer Schubereignisse eingeleitet werden.

DGN-WP-197

Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa im klinischen Alltag bei Patient:innen mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)

Luca Klink[1], Dilara-Meryem Isci[1], Dimitrios Diamantis[1], Jana Dergham[1], Dilara Köz[1], Yasmin Sherif[1], Ralf Gold[1], Rafael Klimas[1], Jeremias Motte[1], Kalliopi Pitarokoili[1], Anna Lena Fisse[1]
[1]*Sankt-Josef-Hospital, Bochum, Deutschland*

Hintergrund: Circa 33% der Patient:innen mit CIDP sprechen unzureichend auf die Erstlinientherapien der CIDP an (Kortikosteroid, Immunglobuline (IVIG) und Plasmapherese). Seit 2025 ist das humane IgG1-Antikörper-Fc-Fragment Efgartigimod alfa für die CIDP zugelassen.
Jenseits der Zulassungsstudie fehlen Real-World-Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im klinischen Alltag. [1] [2]

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist die systematische Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa bei CIDP-Patient:innen im klinischen Alltag.

Fragestellung: Untersucht wurden Nebenwirkungen, Veränderungen klinisch relevanter Scores sowie der Anteil an Non-Respondern.

Methoden: Bisher wurden fünf Patient:innen mit typischer CIDP unter Behandlung mit Efgartigimod alfa zum Zeitpunkt der ersten vier Applikationen und nach drei Monaten standardisiert untersucht. Zu allen Zeitpunkten wurden INCAT-ODSS, ISS, MRC, Gehstrecke (7,82-Meter und 100-Meter) und R-ODS erhoben. Die erste und vierte Untersuchung sowie die nach drei Monaten umfassten zusätzlich hochauflösenden Nervenultraschall (HRUS), Elektroneurographie (ENG) und Vigorimetrie. Bei jedem Termin wurden mögliche Nebenwirkungen erfragt.

Ergebnisse: Es traten bei zwei Patient:innen Kopfschmerzen sowie einmalig ein Atemwegsinfekt, Schmerzen an der Injektionsstelle und Magenkrämpfe nach der Injektion auf. Ein Patient brach die Therapie nach der zweiten Applikation

aufgrund massiver klinischer Verschlechterung ab, ein weiterer nach drei Monaten aufgrund einer unzureichenden Wirksamkeit. Die Therapieabbrecher wurden als Non-Responder, alle übrigen als Responder (n=3) eingeteilt.
In der Responder-Gruppe kam es initial zu einer Verschlechterung aller patientenberichteten Outcomes. Nach drei Monaten war der ODSS bei einem Patienten gegenüber Baseline verbessert (Δ=1), die übrigen hatten einen stabilen ODSS. R-ODS (Δ=8) und FSS (Δ=-0,70) waren bei den Respondern nach drei Monaten signifikant besser. In den klinischen Untersuchungen zeigten sich zunächst leichte Schwankungen oder Verschlechterungen, nach drei Monaten waren Vigorimetrie (Δ=31,611kPA), ISS(Δ=-2,33), MRC (Δ=2,167) und 100-Meter-Gehzeit (Δ=-15,51s) deutlich verbessert. In der ENG zeigten sich Verbesserungen von cMAP (Δ=1,2µV), sNAP (Δ=2,24V), DML (Δ-1,99ms) und sensorischer CV (Δ=3,75m/s, Δn=2). F-Wellen-Auslösbarkeit (Δ=-15%) und F-Wellen-Latenz (Δ=5,41ms) verschlechterten sich leicht.
Bei den Non-Respondern lagen ODSS und aBUS bei Therapieabbruch auf Baseline-Niveau. Der Patient, der nach der zweiten Applikation abbrach, verschlechterte sich zu diesem Zeitpunkt in MRC (Δ=-21,5), Vigorimetrie (Δ=-57,17), 7,82-(Δ=3,93s) und 100-Meter-Gehzeit (Δ=17,56s), F-Wellen-Auslösbarkeit (Δ=-10%) und -Latenz (Δ=22,3ms) sowie cMAP (Δ=1,75µV). Der Patient, der die Therapie nach drei Monaten beendete, verschlechterte sich in 7,82-Meter-Gehzeit (Δ=2,44s), ISS (Δ=2) und Plexus-Score (Δ=2 nach 21 Tagen), verbesserte sich leicht in FSS (Δ=-0,22), Vigorimetrie (Δ=5), 100-Meter-Gehzeit (Δ-24,19s nach 21 Tagen), F-Wellen-Auslösbarkeit (Δ=50%) und cMAP (Δ=2,55µV).
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unterstreichen ein heterogenes Ansprechen auf Efgartigimod alfa, häufig mit initialer Verschlechterung und überwiegend stabilen oder besseren Verläufen nach drei Monaten. Die Nebenwirkungen in dieser kleinen Kohorte waren leichtgradig. Engmaschiges Monitoring von Wirksamkeit und Sicherheit, insbesondere zu Therapiebeginn, erscheint nötig, um Therapieversager zu identifizieren. Größere Real-World-Kohorten sind erforderlich, um Prädiktoren für gutes Ansprechen zu identifizieren.
Literaturverzeichnis:
1. J.A. Allen, J. Lin, I. Basta, et al., Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, Lancet Neurol. 23 (2024) 1013–1024.
2. J. Katz et al., Unresolved issues with efgartigimod in CIDP, and broader concerns for future trial design, Journal of the Neurological Sciences 468 (2025) 123355

DGN-WP-211

Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition Ameliorates Experimental Autoimmune Neuritis

Cenk Aran[1], Bianca Eggert[1], Anne-Kathrin Mausberg[1], Fabian Szepanowski[1], Mark Stettner[1]
[1]*Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland*

Immune-mediated polyneuropathies such as Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) respond to immunomodulatory treatments including plasma exchange and intravenous immunoglobulins. Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a key signaling molecule in B-cell activation and innate immune regulation, including Toll-like receptor signaling and cytokine production. While BTK inhibitors are extensively studied in multiple sclerosis, their role in peripheral neuroinflammation remains insufficiently defined.
Experimental autoimmune neuritis (EAN) is a model of inflammatory neuropathy that is considered predominantly T-cell-mediated; however, B cells may contribute to disease activity. We therefore investigated the therapeutic effects of selective BTK inhibition in EAN. EAN was induced by immunization with the myelin protein 2 peptide P2 (55–78). In a therapeutic regimen, a BTK inhibitor was administered at 10 mg/kg daily starting at disease onset (10 days post-immunization, dpi) and continued until 28 dpi. Disease severity was assessed by clinical scoring and electrophysiology. Morphometric analyses were performed on toluidine-blue–stained semi-thin sections, and immune cell infiltration was evaluated by immunohistochemistry and flow cytometry.

Splenic cytokine profiles were assessed using microbead arrays. BTK inhibitor treatment resulted in rapid and sustained improvement of clinical disease severity compared to controls. At 28 dpi, treated animals exhibited increased nerve conduction velocity. Morphometric analysis demonstrated improved myelin thickness and axonal preservation.
Immunohistochemical and flow cytometric analyses revealed reduced immune cell infiltration. Notably, B cells were abundant in EAN lesions and significantly reduced by BTK inhibition, whereas T-cell numbers were only modestly affected. Analysis of splenic cytokine secretion showed an increase in the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, while pro-inflammatory cytokines including interferon-γ, interleukin-2, and interleukin-17 remained largely unchanged.
Together, these findings indicate that BTK inhibition ameliorates experimental autoimmune neuritis at clinical, electrophysiological, and histopathological levels and suggest a more substantial contribution of B cells to autoimmune neuropathy than previously appreciated.

DGN-WP-213

Natürlich vorkommende Autoantikörper gegen Amyloid-β reduzieren die HSV-1 Infektion von Neuronen und Mikroglia

Daniel Agranovski[1], Maja Najdzion[1], Huzhuyue Xie[1], Dana Richter[1], Ralf Küppers[2], Richard Dodel[1], Alexander Ross[1]

[1]Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Lehrstuhl für Geriatrie, Therapieforschung Neurologie-Geriatrie, Essen, Deutschland, [2]Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Lehrstuhl für molekulare Genetik, Institut für Zellbiologie (Tumorforschung), Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Alzheimer-Erkrankung (AD) zeichnet sich durch extrazelluläre Ablagerungen des β-Amyloid Peptids ($A\beta_{1-42}$) im Gehirn aus. Vorherige Studien beobachteten Korrelationen zwischen einer Herpes-Simplex-Virus 1 (HSV-1) Infektion und der AD-Pathogenese, bei welcher Patienten mit hohem Anti-HSV Antikörpertiter ein vierfach höheres Risiko zur AD-Entwicklung aufwiesen.
In 5xFAD-Mäusen zeigte sich, dass die Überexpression von $A\beta_{1-42}$ die HSV-1-Infektion senkt, jedoch die AD-Progression aufgrund ansteigender $A\beta_{1-42}$-Aggregation um das HSV-1 beschleunigt. Interessanterweise konnten im Blutserum von gesunden Individuen, $A\beta_{1-42}$-spezifische natürlich vorkommende Autoantikörper ($A\beta_{1-42}$-nAbs) ohne vorherige passive Immunisierung gefunden werden, welche *in vitro* den neuronalen Stress durch die Bindung an $A\beta_{1-42}$-Aggregate reduzierten. Allerdings ist die bisherige Auswirkung der $A\beta_{1-42}$-nAbs auf die die zelluläre HSV-1 Infektion noch nicht untersucht worden.
Ziel und Fragestellung: Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der $A\beta_{1-42}$-nAbs auf die HSV-1-Infektion in humanen Neuronen und Mikroglia zu überprüfen. Die Opsonisierung von HSV-1 mit $A\beta_{1-42}$ und die anschließende Bindung der $A\beta_{1-42}$-nAbs könnten die Infektion beeinträchtigen. Dies wirft die Frage auf, ob $A\beta_{1-42}$-nAbs als antiviraler Therapieansatz für die AD angesehen werden können.
Methoden: Die $A\beta_{1-42}$-nAbs wurden über Affinitätschromatographie aus intravenösen Immunoglobulinen isoliert. Humane Neuroblastomzellen (SH-SY5Y) und humane Mikrogliazellen (HMC3) wurden mit HSV-1-GFP für 24 h infiziert und die Infektion anhand der Durchflusszytometrie detektiert. Zusätzlich vorinkubierten HSV-1-GFP mit monomerem $A\beta_{1-42}$-Cy3 für eine erfolgreiche Opsonisierung, bevor diese für 24 h mit HSV-1-GFP sowie optionaler Zugabe von $A\beta_{1-42}$-nAbs auf die Zellen zur Infektionsdetektion transferiert wurden. Die Lokalisation von $A\beta_{1-42}$-Cy3, $A\beta_{1-42}$-nAbs-Dy405 und HSV-1-GFP wurde daraufhin anhand von HMC3 mit der Konfokalfluoreszenzmikroskopie untersucht, um Membranbindungen der Proteine im Versuchsmodell auszuschließen.
Ergebnisse: Über 50 % der mit HSV-1-GFP inkubierten SH-SY5Y und HMC3 Zellen waren nach 24 h infiziert (Abb. 1). Eine Opsonisierung von HSV-1-GFP mit $A\beta_{1-42}$-Cy3 wies eine erhöhte Anzahl an $Cy3^+$ Zellen bis zu 20 % auf und die Inkubation mit $A\beta_{1-42}$-nAbs reduzierte die HSV-1-GFP Infektion fast vollständig, unabhängig von $A\beta_{1-42}$-Cy3. Anhand der Konfokalfluo-

reszenzmikroskopie wurde die HSV-1-GFP-Infektion in HMC3 anhand der Detektion des GFP-Signals qualitativ bestimmt (Abb. 2). Nach der Inkubation von $A\beta_{1\text{-}42}$-Cy3:HSV-1-Komplexen mit $A\beta_{1\text{-}42}$-nAbs-Dy405 wurde abseits der intrazellulären Lokalisation der einzelnen Komponenten, kein GFP-Signal detektiert.

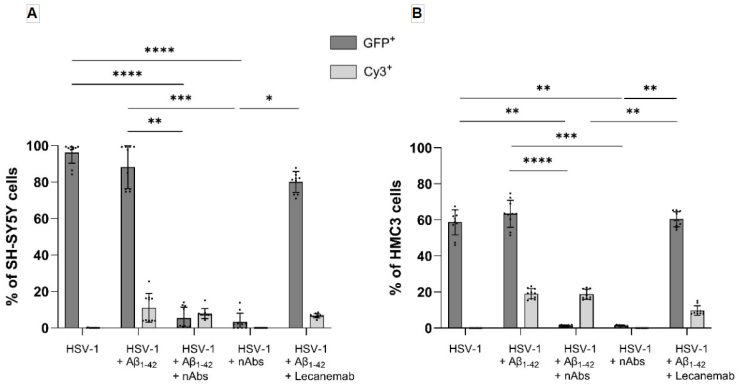


*Abbildung 1: Die HSV-1-Infektion von SH-SY5Y (A) und HMC3 (B) wurde nach Bindung von Aβ1-42-nAbs an HSV-1-GFP gesenkt, unabhängig von Aβ1-42-Cy3 Monomeren. (p < 0,05 = *, p < 0,01 = **, p < 0,001 = ***, p < 0,0001 = ****)).*

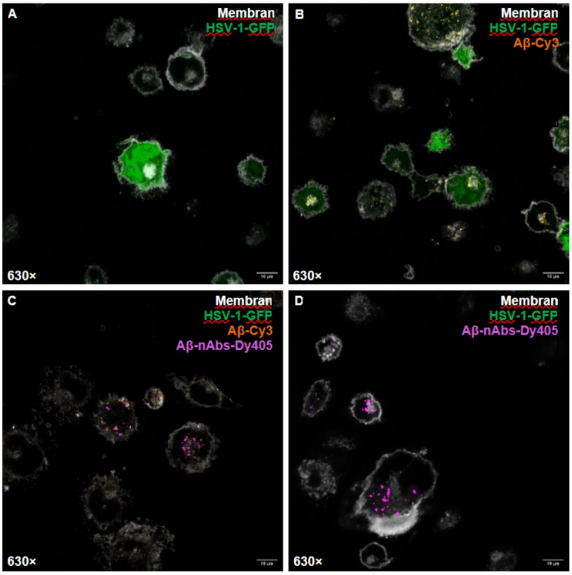


Abbildung 2: In HSV-1-GFP infizierten HMC3-Zellen zeigte sich ein persistierendes GFP-Signal nach Inkubation mit Aβ1-42-Cy3 (A, B). Die Behandlung mit Aβ1-42-nAbs-Dy405 reduzierte das GFP-Signal unabhängig von Aβ1-42-Cy3 (C, D) (Maßstab: 10 µm).

Schlussfolgerungen: Eine Anwendung von $A\beta_{1-42}$-nAbs könnte die HSV-1 Infektion in Neuronen und Mikroglia über die Bindung an HSV-1 effektiv beeinträchtigen. Eine intrazelluläre Lokalisation der einzelnen Komponenten in mikroglialen Zellen weist damit auf eine erfolgreiche Phagozytose und damit auch Beseitigung von HSV-1 über die Anwendung von $A\beta_{1-42}$-nAbs hin. Diese Ergebnisse liefern tiefere Einblicke in die Funktionalität von $A\beta_{1-42}$-nAbs, die als potenzieller antiviraler Therapieansatz für AD in Betracht kommen könnten.

DGN-WP-216

No evidence of choroid plexus enlargement in acute MOGAD

Paula Schorlemer[1], Andrina Baumann[1], Carolina Ferreira-Atuesta[2], Anna de Mauro[3], Alessandro Cagol[3], Po-Jui Lu[3], Riccardo Ludovichetti[2], Nicolin Hainc[2], Marian Galovic[4], Madalina Graure[1], Veronika Kana[1], Mario Ocampo-Pineda[3], Michael Weller[4], Patrick Roth[4], Cristina Granziera[3], Rosa Cortese[3], Marina Herwerth[5]

[1]University Hospital Zurich, Neurology Department, Zurich, Switzerland, [2]University Hospital Zurich, Neuroradiology Department, Zurich, Switzerland, [3]University Hospital Basel, University of Basel, 1. Translational Imaging in Neurology (ThINk) Basel, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine 2. Multiple Sclerosis Centre, Departments of Neurology, Clinical Research and Biomedicine 3. Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Basel, Switzerland, [4]University Hospital Zurich, University of Zurich and ETH Zurich, 1. Neurology Department 2. Neuroscience Center Zurich (ZNZ), Zurich, Switzerland, [5]University Hospital Zurich, University of Zurich and ETH Zurich, 1. Neurology Department 2. Neuroscience Center Zurich (ZNZ) 3. Institute for Pharmacology and Toxicology, Zurich, Schweiz

Background: The choroid plexus forms the blood-CSF barrier and serves as a key gateway for immune cell entry into the CNS. In MS, choroid plexus enlargement reflects chronic, intrathecally compartmentalized inflammation and correlates with lesion load. In NMOSD, no such enlargement has been observed. As MOGAD shares clinical and pathological features with both diseases, whether its choroid plexus is affected remains unknown — and may offer insight into the distinct immune mechanisms underlying each condition. This study aimed to investigate choroid plexus volume in patients with MOGAD.

Methods: We conducted a retrospective, multicenter study including 40 MOGAD patients. Age- and sex-matched patients with headache served as controls. Inclusion required fulfillment of the Banwell diagnostic criteria and availability of native T1-weighted MRI within 4 weeks of a clinical relapse. Choroid plexus volume was assessed using the ChP-Seg deep learning pipeline, deployed via Docker for computational reproducibility, with automated normalization for total intracranial volume. Groups were compared using the Mann-Whitney U test. Covariate analysis correcting for age, sex, scanner type, T1 sequence and field strength was performed using a linear mixed-effects model. Additionally, associations between choroid plexus volume and clinical MOGAD phenotype, MRI lesion distribution, and MOG-IgG titer were examined.

Results: Mean total choroid plexus volume was 2383 ± 1431 mm^3 in MOGAD versus 2082 ± 950 mm^3 in controls, with no significant group difference after covariate adjustment (p = 0.930).In line with previous studies, across groups older age and male sex were independently associated with larger choroid plexus volume (age: OR 1.01 [95% CI 1.00–1.02], p = 0.039; male sex: OR 1.32 [95% CI 1.00–1.74], p = 0.047). Within the MOGAD group, the ADEM phenotype was associated with higher choroid plexus volume (OR 1.26 [95% CI 0.84–1.89], p = 0.050) and brainstem/cerebellar syndrome with lower volume (OR 0.85 [95% CI 0.60–1.21], p = 0.037).

Conclusions: Our preliminary findings suggest that choroid plexus volume is not enlarged in MOGAD patients during acute attacks compared to headache controls. This aligns with the pattern previously observed in NMOSD and contrasts with the enlargement described in MS. This differential pattern may reflect fundamental differences in CNS immune pathology. In MS, choroid plexus enlargement is thought to result from chronic, intrathecally compartmentalized inflammation — driven by persistent stromal infiltration, sustained peripheral immune cell trafficking, and microglial activation. In

MOGAD and NMOSD, attacks are predominantly driven by peripherally produced immune cells and antibodies. Without sustained intrathecal inflammation, the choroid plexus of MOGAD patients may not undergo the chronic structural remodeling seen in MS — and may therefore explain the absence of volumetric differences compared to controls.
These findings will be validated in the full cohort incorporating data from the Swiss Multiple Sclerosis Cohort (SMSC). Future analyses will address two directions: longitudinal assessment including a MOGAD remission timepoint and direct MS comparison across attack and remission; and extended characterization of choroid plexus markers beyond volume, including radiomic features.

DGN-WP-224

Erstdiagnose eines Vogt-Koyanagi-Harada-Snydroms bei aseptischer Meningitis

Hella Ayubi[1], Jannis Christian Schiffmann[2], Christian Roth[2], Felix Treumer[3], Houssein El Hajjami[3], Mareike Hagge[2]
[1]Klinikum Kassel, Kassel, Deutschland, [2]Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland, [3]Klinikum Kassel, Augenheilkunde, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Die aseptische Meningitis ist eine häufige neurologische Diagnose mit einem breiten Spektrum an Differentialdiagnosen. Zu den häufigsten Ursachen zählen Virusinfektionen, Autoimmunerkrankungen und medikamenteninduzierte Formen. Das Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndrom gehört zu den seltenen, jedoch wichtigen Differentialdiagnosen. In der Prodromalphase sind häufig neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Meningismus und Liquorpleozytose vorhanden, während die ophthalmologischen Befunde noch fehlen oder gering ausgeprägt sein können. Dies führt häufig zu einer initialen Fehldiagnose als infektiöse Meningitis und verzögert den Therapiebeginn.
Falldarstellung: Wir berichten über eine 44-jährige Patientin rumänischer Herkunft, die sich im März 2026 mit seit einer Woche bestehenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, bilateralem Bulbusdruckschmerz und seit drei Tagen bestehender Hörminderung vorstellte. Die ophthalmologische Untersuchung ergab ein beidseitiges Papillenödem mit Randblutungen, beidseitige Visusminderung und ausgeprägte Gesichtsfeldausfälle. Die Computertomographie zeigte keine intrakranielle Pathologie.
Bei der stationären Aufnahme wurde differentialdiagnostisch wurde eine idiopathische intrakranielle Hypertension und eine Sinusvenenthrombose in Betracht gezogen, welche aber aufgrund der Bildgebung und eines normalen Liquoröffnungsdrucks ausgeschlossen werden konnten. Im Liquor zeigte sich jedoch eine deutliche mononukleäre Pleozytose mit 600 Zellen/µl. Mittels Enzephalitis-/Meningitis-PCR wurden relevante bakterielle als auch virale Erreger ausgeschlossen, auch die weitere Erregerdiagnostik blieb unauffällig. Bei positivem Quantiferon-Test konnte eine aktive Tuberkulose radiologisch ausgeschlossen werden.
Im Ultraschall der Optikusscheiden war eine deutlich verdickte Netzhaut zu erkennen. Ein zweites ophthalmologisches Konsil zeigte bilateral eine Poliosis der Lider, Zellen im Glaskörper und kaum lichtreagible Pupille. In der optischen Kohärenztomographie stellte sich beidseits eine seröse Abhebung der Netzhaut dar. Die Hörminderung der Patientin wurde in der Tonschwellenaudiometrie als beidseitige Schallleitungsschwerhörigkeit bestätigt. Aufgrund der charakteristischen ophthalmologischen Befunde einer bilateralen serösen Netzhautabhebung, Papillenödem, Uveitis, Poliosis in Kombination mit neurologischen und auditorischen Symptomen wurde die Diagnose eines Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms gestellt.
Es erfolgte umgehend der Beginn einer hochdosierten Kortikosteroid-Stoßtherapie. Unter hochdosierter Kortikosteroid-Therapie kam es zu einer deutlichen Visusverbesserung sowie einer Regredienz der subretinalen Flüssigkeit. Der Kopfschmerz zeigte einen undulierenden Verlauf in reduzierter Intensität. Die Therapie wurde mit einer Erhaltungsdosis von 80mg Prednisolon täglich fortgeführt mit geplantem schrittweisen Ausschleichen.
Schlussfolgerung: Der Fall verdeutlicht die erschwerte Diagnosestellung des VKH-Syndroms in der Frühphase bei initial dominierenden neurologischen Symptomen. Bei Patienten mit Meningitis und gleichzeitigen visuellen oder auditori-

schen Symptomen sollte frühzeitig eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen. Eine rechtzeitige Diagnose und der rasche Beginn einer immunsuppressiven Therapie sind entscheidend, um chronische Verläufe mit irreversiblem Visusverlust zu verhindern.

DGN-WP-254

Aktive versus passive Copingstrategien bei Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierter Erkrankung: Zusammenhang mit psychosozialer Belastung

Daria Tkachenko[1,2], Josefine Evers[3], Martin Hümmert[1,4], Patrick Schindler[5,6], Judith Bellmann-Strobl[5], Friedemann Paul[5,6], Orhan Aktas[7], Marius Ringelstein[7,8], Katrin Giglhuber[9], Clarissa Zappe[9], Frank Leypoldt[10], Felix Luessi[11], Ilya Ayzenberg[12], Carolin Schwake[12], Ulrike Wallwitz[13], Anna Walz[1], Franziska Bütow[1], Klemens Angstwurm[14], Leila Husseini[15], Vivien Häußler[16], Florian Then Bergh[17], Axel Haarmann[18], Dominik Lehrieder[18], Clemens Warnke[19,20], Tania Kümpfel[21], Daniel Engels[21], Tanja Zimmermann[3], Corinna Trebst[1]

[1]Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]PRACTIS Clincian Scientist Program, Dekanat für Akademische Karriereentwicklung, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [3]Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, Klinikum Agnes Karll Laatzen / Klinikum Region Hannover, Hannover, Deutschland, [5]Experimentelles und Klinisches Forschungszentrum (ECRC), Charité – Universitätsmedizin Berlin / Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [7]Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [8]Klinik für Neurologie, LVR-Klinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [9]Klinik für Neurologie, TUM School of Medicine and Health, Technische Universität München, TUM Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland, [10]Institut für Klinische Chemie und Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland, [11]Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland, [12]Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Bochum, Deutschland, [13]Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Halle, Deutschland, [14]Klinik für Neurologie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland, [15]Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland, [16]Klinik für Neurologie und Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [17]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, [18]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, [19]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, [20]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland, [21]Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, München, Deutschland

Hintergrund: Die MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) ist eine seltene, schubförmig oder monophasisch verlaufende, antikörpervermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich klinisch insbesondere durch Optikusneuritiden und Myelitiden manifestiert. Neben den neurologischen Defiziten zeigen Patient:innen häufig erhebliche psychosoziale Belastungen wie depressive Symptome, Angst, Fatigue und eine reduzierte Lebensqualität. Während diese Belastungen zunehmend beschrieben sind, wurde das Copingverhalten bei MOGAD bislang nicht systematisch untersucht. Coping stellt einen zentralen Ansatzpunkt dar, da die zugrunde liegenden Bewältigungsstrategien das psychosoziale Outcome und die Therapieadhärenz wesentlich beeinflussen und als veränderbarer Faktor therapeutisch angegangen werden können.

Ziele: Ziel der Studie ist die erstmalige systematische Beschreibung von Copingstrategien bei MOGAD-Patient:innen sowie deren Analyse im Zusammenhang mit psychosozialen Belastungsfaktoren.

Fragestellungen: Welche Copingstrategien wenden Patient:innen mit MOGAD an? Wie steht Coping mit anderen klinischen und psychosozialen Faktoren im Zusammenhang? Lassen sich Ansatzpunkte identifizieren, um Copingstrategien zu verbessern?

Methoden: In einer prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie (CoMMOnsense) innerhalb der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) wurden Patient:innen mit MOGAD an 15 Zentren über einen Zeitraum von zwei Jahren (03/2022-04/2024) eingeschlossen. Zentrales Messinstrument war das Hamburger Krankheitsbewältigungsinventar (HKI), welches sechs Copingdimensionen (kognitives Coping/Neubewertung, depressives Coping, aktiv emotionsbezogenes Coping, aktiv problemorientiertes Coping, Vermeidung/Abwehr, Religiosität) erfasst. Ergänzend wurden standardisierte Fragebögen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (EQ-5D-5L), depressiven Symptomen (PHQ-9), Angstsymptomen (GAD-7), Progredienzangst (PA-F) sowie Unterstützungsbedarf (SCNS) eingesetzt. Klinische Daten (Alter, Geschlecht, EDSS) wurden dem NEMOS-Register entnommen. Die statistische Analyse umfasst deskriptive Auswertungen, Gruppenvergleiche, multivariate Regressionsanalysen sowie eine k-Means-Clusteranalyse.

Ergebnisse: Es wurden 103 MOGAD-Patient:innen eingeschlossen. Über alle HKI-Subskalen zeigte sich kein dominantes Copingmuster, vielmehr nutzten Patient:innen unterschiedliche Strategien (kognitives, emotionsbezogenes, problemorientiertes, depressives Coping, Vermeidung und Religiosität). Mittels k-Means-Clusteranalyse konnten zwei Copingprofile identifiziert werden: ein passives (n=41; 39,8%) und ein aktives Cluster (n=62; 60,2%). Patient:innen im passiven Cluster wiesen eine höhere körperliche Beeinträchtigung auf (Median EDSS 2,36 vs. 1,49; p=0,012) und zeigten eine signifikant höhere psychosoziale Belastung mit stärker ausgeprägten depressiven Symptomen (PHQ-9: 17,92 vs. 14,39; p=0,002), Angstsymptomen (GAD-7: 14,52 vs. 11,32; p<0,001), Progredienzangst (PA-F: 35,47 vs. 25,68; p<0,001) sowie erhöhtem Unterstützungsbedarf (SCNS: 42,79 vs. 30,66; p<0,001). Gleichzeitig war die gesundheitsbezogene Lebensqualität im passiven Cluster signifikant reduziert (EQ-5D: 0,76 vs. 0,88; p=0,001). Die Clusterlösung zeigte eine hohe Trennschärfe mit großen Effektstärken insbesondere für emotionsbezogenes und depressives Coping (η^2 bis 0,404).

Schlussfolgerungen: Es lassen sich zwei distinkte Copingprofile (aktiv vs. passiv) in der MOGAD-Kohorte identifizieren, wobei passives Coping mit höherer psychosozialer Belastung und stärkerer funktioneller Einschränkung assoziiert ist. Die Ergebnisse unterstreichen die klinische Relevanz einer frühzeitigen Identifikation vulnerabler Patient:innen. Coping stellt einen modifizierbaren Ansatzpunkt dar.

Zukünftige Studien sollten untersuchen, inwiefern psychotherapeutische Interventionen, insbesondere kognitiv-verhaltenstherapeutische und ressourcenorientierte Ansätze, das psychosoziale Belastungsprofil von MOGAD-Patient:innen positiv beeinflussen können.

DGN-WP-257

Thiopurin-Metabolite als Prädiktoren des Therapieansprechens bei Myasthenia gravis unter Azathioprin

Charlotte Schubert[1], Anton Berker[1], Christoph Heesen[1], Johannes Hartl[2], Sina Rosenkranz[1]
[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Hamburg, Deutschland,
[2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Myasthenia gravis (MG) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die in den meisten Fällen eine langfristige immunsuppressive Therapie erfordert. Azathioprin wird häufig als Steroid-sparendes Erstlinientherapeutikum eingesetzt. Die Dosierung erfolgt derzeit primär gewichtsadaptiert und anhand indirekter Laborparameter wie den Lymphozyten, obwohl eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität im Thiopurin-Metabolismus besteht. Dies kann zu einer Unter- oder Überexposition gegenüber aktiven und inaktiven Metaboliten führen und somit sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der Therapie beeinflussen. Während die Bestimmung der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)-Aktivität vor allem der initialen Risikoabschätzung dient, adressiert die Bestimmung von Thiopurin-Metaboliten die tatsächliche individuelle Wirkstoffexposition und bildet damit die Grundlage für eine differenzierte, verlaufsorientierte Therapieanpassung. In anderen Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Autoimmunhepatitis, wurde gezeigt, dass eine metabolitengesteuerte Therapieanpassung im Vergleich zur alleinigen Orientierung an Lymphozytenzahlen mit höheren Remissionsraten einhergeht und gleichzeitig durch Reduktion toxischer Metabolite (6-MMP) das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Transaminasenerhöhungen, verringern kann.
Ziele: Ziel dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen Thiopurin-Metabolitspiegeln und dem klinischen Schweregrad der MG zu untersuchen sowie explorativ einen therapeutischen Zielbereich für 6-Thioguanin-Nukleotide (6-TGN) abzuleiten und potenzielle Sicherheitssignale in Bezug auf 6-Methylmercaptopurin (6-MMP) zu identifizieren.
Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen 6-TGN-Spiegeln und dem klinischen Therapieansprechen bei MG, und sind erhöhte 6-MMP-Spiegel mit laborchemischen Nebenwirkungen, insbesondere Transaminasenerhöhungen, assoziiert?
Methoden: In dieser monozentrischen Studie werden bei Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis unter stabiler Azathioprin-Therapie (>6 Monate) ohne Eskalationstherapie die Erythrozyten-Metabolite 6-TGN und 6-MMP mittels validierter Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Der klinische Schweregrad wird mittels Quantitativem Myasthenia Gravis Score (QMG) und Myasthenia Gravis-Activity of Daily Living (MG-ADL) erfasst. Ergänzend werden laborchemische Parameter, insbesondere Lymphozytenzahlen und Transaminasen, analysiert.
Ergebnisse: Die Datenauswertung ist aufgrund laufender Patient:innenakquise noch nicht abgeschlossen. Es zeigt sich eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Thiopurin-Metabolitspiegel unter Standarddosierung. Erste explorative Analysen deuten darauf hin, dass höhere 6-MMP-Spiegel mit erhöhten Transaminasen assoziiert sein könnten. Die Auswertung des Zusammenhangs zwischen 6-TGN-Spiegeln und klinischen Verlaufsparametern wird auf dem Kongress präsentiert werden und soll die Grundlage für die Definition eines therapeutischen Zielbereichs bilden.
Schlussfolgerungen: Die vorliegende Analyse stellt einen ersten Schritt zur Etablierung eines therapeutischen Drug Monitorings von Thiopurinen bei Myasthenia gravis dar. Analog zu Strategien in der Autoimmunhepatitis könnte die Identifikation eines therapeutischen Zielbereichs für 6-TGN sowie die Berücksichtigung von 6-MMP-assoziierten Nebenwirkungen eine individualisierte Therapie ermöglichen. Zukünftige prospektive Studien sollen prüfen, ob eine gezielte Therapieanpassung – einschließlich metabolischer Modulation, beispielsweise durch Allopurinol – die Behandlungsergebnisse verbessert.

DGN-WP-271

Longitudinalbeurteilung von Neurofilament-Leichtkette (NfL) und saurem Gliafaserprotein (GFAP) im Serum bei autoimmuner Enzephalitis

Richard Hülsbeck[1], Erda Bucak[2], Christian Geis[3], Franz Felix Konen[2], Jan Lewerenz[4], Frank Leypoldt[1,5], Nico Melzer[6], Saskia Räuber[6], Kurt-Wolfram Sühs[2], Franziska Thaler[7,8], Antje Torge[1], Klaus-Peter Wandinger[1], Jonathan Wickel[3], Justina Dargvainiene[1]

[1]Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Lübeck, Kiel und Lübeck, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, [5]Neuroimmunologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Kiel, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [7]Institut für klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-Universität Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland, [8]Biomedizinisches Centrum (BMC), Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, Martinsried, Deutschland

Hintergrund: In den vergangenen Jahren haben serumbasierte ZNS-spezifische Biomarker zunehmend an Bedeutung für die Beurteilung der Krankheitsaktivität und Prognose neurologischer Erkrankungen gewonnen. Neurofilament-Leichtkette (NfL) als Marker neuroaxonaler Schädigung und saures Gliafaserprotein (GFAP) als Marker astrozytärer Aktivierung stellen zwei vielversprechende Biomarker dar. Für die Autoimmunenzephalitis (AE) besteht jedoch weiterhin eine begrenzte Datenlage, insbesondere im Hinblick auf longitudinale Untersuchungen zur Beurteilung der Erkrankung und der prognostischen Aussagekraft.

Ziele: Optimierung der Betreuung von Patienten mit AE durch Etablierung leicht zugänglicher Biomarker, die verlässliche Aussagen über Krankheitsaktivität, Prognose und Therapieeffekt zulassen.

Fragestellung: Können NfL und GFAP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine prognostische Aussage über den Krankheitsverlauf liefern und besteht ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Serum-Konzentrationen über den zeitlichen Verlauf und dem Ausmaß der klinischen Besserung sowie einer Rituximab-Behandlung?

Methoden: Durchführung einer multizentrischen retrospektiven longitudinalen Kohortenstudie, bei der NfL und GFAP im Serum bei AE-Patienten zu zwei definierten Zeitpunkten (Baseline/T0, > 3 Monate/T2) im Zusammenhang mit klinischen Daten untersucht wurden. Die Messungen erfolgten mit hochsensitiver Single Molecular Array Analysis (SiMoA) mit Neurology 2-Plex B Kit (Quanterix, Billerica, MA, USA**).** Die Altersabhängigkeit von NfL und GFAP wurde mit Proben der Kontrollgruppe (n=303) dargestellt. Anschließend wurden alterskorrigierte Residuen der Patientenproben berechnet, die als Abweichung vom altersentsprechenden Erwartungswert auch negativen Werte annehmen können. Beide Biomarker wurden getrennt analysiert und nach AE-Subtypen (anti-NMDAR- sowie anti-LGI1/-CASPR2-Enzephalitis) kategorisiert. Die Schwere der Krankheit wurde zu den Zeitpunkten anhand klinischer Outcome-Skalen wie der mRS (modifizierte Rankin-Skala) und der CASE (Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis) bewertet.

Ergebnisse: Im Vergleich zu gesunden Kontrollen (n=303) waren zu T0 sowohl NfL ($p<0.0001$, Median: 8.85 vs -0.52 pg/mL) als auch GFAP ($p<0.0001$, Median: 39.65 vs -4.28 pg/mL) bei beiden AE-Subtypen (n=56) signifikant erhöht. Eine Unterscheidung zwischen den Subgruppen (anti-NMDAR-Enzephalitis, n=30 vs. anti-LGI1/-CASPR2-Enzephalitis, n=26) war nicht möglich. Bei anti-NMDAR-Enzephalitis korrelierten NfL ($r = 0.47$; $p = 0.008$) und GFAP ($r = 0.56$; $p = 0.001$) zu T0 mit dem mRS.

Beide Biomarkerkonzentrationen blieben auch im Verlauf (T2) erhöht (n=48), eine Abnahmetendenz war zu erkennen. Bei anti-LGI1/CASPR2-Enzephalitiden waren ΔNfL und ΔGFAP schwach bis stark mit ΔmRS und ΔCASE assoziiert (Δ beschreibt Differenz zwischen T2 und T0). In der NMDAR-Gruppe zeigte sich lediglich eine Tendenz, jedoch ohne statistisch signifikante Veränderungen. Die T0-Biomarkerwerte zeigten keine Assoziation mit dem klinischen Outcome zu T2. Patienten mit einer Rituximab-Behandlung (n=27) zeigten einen signifikanten Unterschied ($p=0.0449$, ΔNFL-Median: -5.86 vs 1.21 pg/mL) im Vergleich zu Patienten ohne (n=16).

Schlussfolgerungen: NfL und GFAP spiegeln eine nicht subtypenspezifische neuroaxonale bzw. gliale Schädigung wider, die auch nach der akuten Manifestation persistiert und erhöht bleibt. Bei anti-NMDAR-Enzephalitis waren höhere Biomarkerwerte mit einer stärkeren Krankheitsausprägung in der akuten Phase assoziiert. Bei anti-LGI1-/-CASPR2-Enzephalitis könnten Veränderungen der Biomarker mit der Krankheitsaktivität im Verlauf zusammenhängen. NfL und GFAP könnten somit potenzielle Verlaufsmarker darstellen; eine prognostische Aussagekraft zum Krankheitsbeginn, ließ sich jedoch wie auch vor kurzem für anti-LGI1-/-CASPR2-Enzephalitis nicht nachweisen.[1] Zudem könnte eine Behandlung mit Rituximab mit einer stärkeren Abnahme der NfL-Werte assoziiert sein.

Businaro et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2025;12(5):e200431.

DGN-WP-273

[18F]Fluorodeprenyl-D2-PET als neues diagnostisches Instrument bei der Autoimmunenzephalitis

Julia Dorneich[1], Jonathan A. Gernert[2], Stergios Tsitos[3], Hanna Zimmermann[4], Lisa Tagnin[1], Marianthi Zeinaki[1], Laura Sanzo[1], Letizia Vogler[1], Elisabeth Kaufmann[3], Justina Dargvainiene[5], Frank Leypoldt[5], Gérard N Bischof[6], Robert Perneczky[7], Boris-Stephan Rauchmann[8], Simon Lindner[1], Günter U. Höglinger[9], Rudolf A Werner[1], Martin Kerschensteiner[2], Tania Kümpfel[2], Matthias Brendel[10], Franziska Thaler[2]

[1]Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland, [2]Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, LMU München, Biomedizinisches Centrum (BMC), Medizinische Fakultät, LMU München, München, Deutschland, [3]Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland, [4]Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland, [5]Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Neuroimmunologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Kiel, Deutschland, [6]Life Molecular Imaging, GmbH, a Lantheus Company, Berlin, Deutschland, [7]Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, LMU Klinikum, LMU München, Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland, [8]Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, LMU Klinikum, LMU München., Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland, [9]Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) München, München, Deutschland, [10]Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, LMU Klinikum, LMU München, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) München, München, Deutschland

Hintergrund: Bisher existieren keine aussagekräftigen paraklinischen Marker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens bei der Autoimmunenzephalitis (AIE). Die PET-Bildgebung mit [^{18}F]Fluorodeprenyl-D2 ([^{18}F]F-DED), einem Tracer, der die Expression der Monoaminoxidase B (MAO-B) in reaktiven Astrozyten widerspiegelt, ermöglicht die in-vivo-Bewertung reaktiver Astrogliose, einem Merkmal, das bei autoimmuner Enzephalitis beobachtet wird.
Ziele: Bewertung der [^{18}F]F-DED-PET als potentieller Biomarker bei der AIE.
Fragestellung: Kann die [^{18}F]F-DED-PET Krankheitsaktivität und Therapieansprechen bei der AIE abbilden.
Methoden: Eine Bildgebung mittels [^{18}F]F-DED-PET erfolgt unter Verwendung dynamischer (0–60 min) und statischer (30–60 min) Aufnahmen. Die globale Astrogliose wird anhand der Verteilungsvolumina (VT; Ein-Kompartiment-Modell mit Eingangsfunktion aus den Karotiden) sowie standardisierter Uptake-Werte (SUV) beurteilt. Die regionale Aufnahme in spezifischen Hirnarealen, wie dem Kleinhirn oder dem Mesiotemporallappen (MTL), kann durch Normalisierung auf die globale Aufnahme (SUVr) dargestellt werden.
Ergebnisse: Im Rahmen von Proof-of-Concept-Studien bei Patienten mit AIE mit Antikörpern gegen *leucine-rich glioma inactivated 1* (LGI1) und *glutamic acid decarboxylase 65* (GAD65) wurde die [^{18}F]F-DED-PET bei 15 bzw. 25 Patienten evaluiert. Dabei zeigte sich, dass die [^{18}F]F-DED-PET regionale Astrogliose - mesiotemporale Anreicherung bei Temporallappe-

nepilepsie und limbischer Enzephalitis sowie cerebelläre Anreicherung bei cerebellärer Ataxie - als Korrelat der Neuroinflammation abbildet. Zudem korreliert bei der GAD65-AIE das Ausmaß der Traceraufnahme mit dem klinischen Schweregrad. Aufbauend auf diesen Daten werden weiterführende longitudinale Daten gesammelt, um zu evaluieren, inwieweit Signaländerungen in der [^{18}F]F-DED-PET das Therapieansprechen widerspiegeln und mit dem klinischen Verlauf – einschließlich möglicher Rezidive - korrelieren. Illustrierende Fallbeispiele zeigen darüber hinaus, wie die [^{18}F]F-DED-PET im klinischen Alltag eingesetzt werden kann und Therapieentscheidungen unterstützen kann.

Schlussfolgerungen: Die [^{18}F]F-DED-PET stellt reaktive Astrogliose in denjenigen Hirnregionen dar, die mit der klinischen Manifestation korrelieren und bildet bei der GAD65-AIE die Krankheitsschwere ab. Damit stellt die [^{18}F]F-DED-PET eine potenzielle Methode zur Überwachung der Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen bei AIE dar.

DGN-WP-278

Funktionale Charakterisierung der Amyloid-β und α-Synuclein spezifischen B Zellen im Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen.

Daniel Hock[1], Richard Dodel[1], Alexander Ross[1]

[1]*Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Lehrstuhl für Geriatrie, Therapieforschung Neurologie-Geriatrie, Essen, Deutschland*

Hintergrund: Die neuronale Degeneration der Alzheimer-Krankheit (AD) und der Parkinson-Krankheit (PD) ist primär durch die extrazelluläre Aggregation der Proteine Amyloid-β (Aβ) und α-Synuclein (αSyn) gekennzeichnet. Natürlich vorkommende Autoantikörper (nAbs) gegen diese Proteine wurden im peripheren Blut von Patienten, gesunden Individuen und bereits im Nabelschnurblut (UCB) beschrieben. In vitro Studien zeigten eine Reduktion neuronalen Stresses durch die Bindung von Aβ-nAbs an Aβ Aggregate. Dies deutet auf einen angeborenen und potenziell protektiven Mechanismus im menschlichen Immunrepertoire hin. Dennoch scheiterten Therapieansätze der passiven Immunisierung mit nAbs beinhaltenden intravenösen Immunglobulinen (IVIG) in klinischen Phase-II/III-Studien. Auch Untersuchungen der Serumtiter von Aβ/αSyn -nAbs lieferten bislang inkonsistente Ergebnisse. Als neuen Forschungsansatz stellt sich die Frage, welche B-Zell Populationen diese nAbs produzieren und ob alters- oder krankheitsassoziierte Veränderungen mit einem Verlust protektiver Funktionen einhergehen.

Ziele: Ziel der Arbeit ist die Identifikation, quantitative Bestimmung und molekulare Analyse Aβ/αSyn-spezifischer B-Zell Populationen über die Lebensspanne sowie der Vergleich gesunder und erkrankter Individuen. Untersucht werden alters- und krankheitsassoziierte Parameter Protein spezifischer B-Zellen und deren Korrelation mit Daten aus nAb-Titer Bestimmung und B-Zell-Rezeptor (BCR) Sequenzierung.

Methoden: Aus Blutproben verschiedener Kohorten (Erwachsene und Nabelschnurblut) wurden PBMCs mittels Dichtegradientenzentrifugation isoliert und CD19-positive B-Zellen durch bead-basierte magnetische Zellsortierung (MACS) angereichert. Parallel wurde Plasma zur nachfolgenden Bestimmung Protein spezifischer Antikörpertiter mittels ELISA Assays gewonnen. Eine Antikörperfärbung von B-Zell Oberflächenmarkern diente der durchflusszytometrischen Phänotypisierung sowie der FACS basierten Sortierung für die anschließende BCR-Sequenzierung. Der Nachweis Aβ/αSyn spezifischer B-Zellen erfolgte mittels Doppelfärbung mit Cy3- und Cy5-konjugierten Aβ/αSyn, wodurch unspezifische Hintergrundsignale reduziert und seltene B-Zellen mittels doppelt-positiven Gating robust detektiert werden.

Ergebnisse: Aβ/αSyn spezifische B-Zellen konnten in Spenderblut sowie in Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Der etablierte Doppelfärbeansatz erweist sich als geeignet, auch in niedrig frequenten Populationen Aβ/αSyn spezifische B-Zellen konsistent zu identifizieren. In der bislang untersuchten Kohorte (n=9) machten Aβ spezifische B-Zellen ~0,22 % der gesamten CD20$^+$ B-Zellen aus (Abb. 2A). Unter Aß-Cy3$^+$/Cy5$^+$ Zellen zeigte sich eine heterogene Zusammensetzung mit überwiegend CD27$^+$ B-Zellen (Abb. 2D). Zudem konnte eine B1 ähnliche Subpopulation mit dem Markerprofil CD20$^+$CD27$^+$CD43$^+$CD38$^+$ identifiziert werden, welche 5–10 % der Aβ spezifischen B-Zellen ausmacht (Abb. 2B).

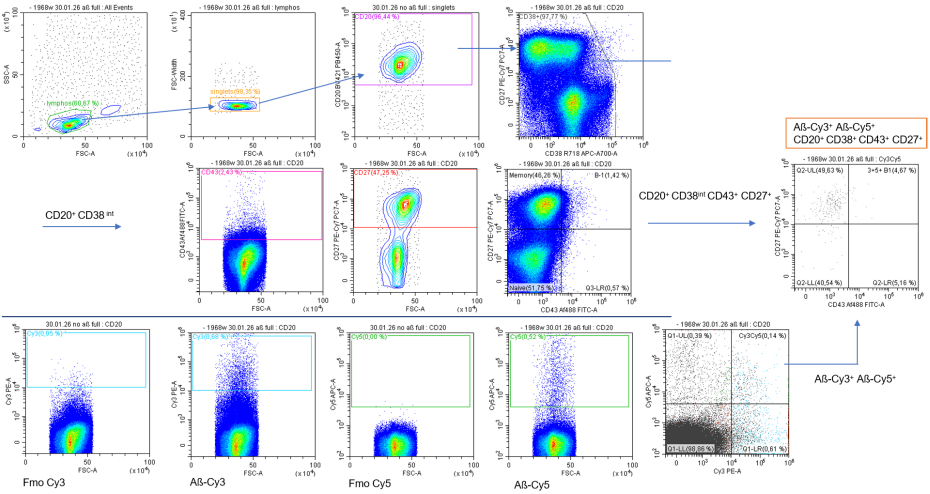


Abbildung 1: Durchflusszytometrische Gating-Strategie zur Identifikation Aß spezifischer B-Zellen mittels Cy3/ Cy5 Doppelfärbung und B-Zell Subpopulationen anhand von CD-Markern.

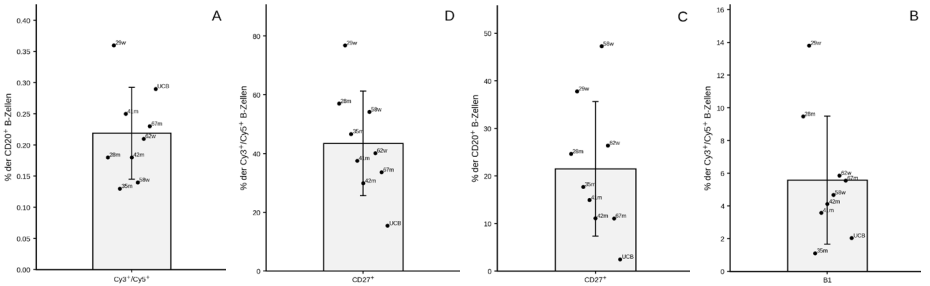


Abbildung 2: Aß spezifische B-Zellen in adulten Proben und Nabelschnurblut (28 männlich (m), 29 weiblich (w), 35m, 41m, 42m, 58w, 62w, 67m, UCB). Dargestellt sind die Frequenz Aß spezifischer B-Zellen unter CD20^{+} $^{+}$ B-Zellen (A), der Anteil B1 ähnlicher Zellen unter den Aß spezifischen B-Zellen (B), der Anteil CD27^{+} Zellen unter CD20^{+} B-Zellen (C) sowie unter Aß spezifischen B-Zellen (D).

Schlussfolgerungen und Ausblick: Während B1 Zellen bislang vor allem über Oberflächenmarker definiert und als Produzenten breit reaktiver Antikörper verstanden wurden, weisen die Daten der Aß spezifischen Subpopulation auf eine antigenspezifische Funktion der B1 Zellen hin. Die Daten zeigen, dass Aβ spezifische B-Zellen bereits früh im Leben vorhanden und im peripheren Blut adulter Spender nachweisbar sind. Der relevante Anteil an B1 ähnlichen und CD27^{+} Zellen spricht für eine funktionelle Heterogenität der Aβ/αSyn spezifischen B-Zell Populationen. Eine nachfolgende Erweiterung der Kohorten über verschiedene Altersgruppen hinweg sowie bei diagnostizierter AD oder PD, und die Korrelation mit nAb-Titern und molekularbiologischen Analysen sollen klären, ob Veränderungen dieser B-Zellen mit dem Verlust potenziell protektiver Funktionen und der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen assoziiert sind.

DGN-WP-283

Temporal lipid remodeling across experimental and human inflammatory demyelinating neuropathy reveals potential signatures of disease activity and recovery in CIDP

Vasileios Psochias[1], Fabian Szepanowski[1], Rabea Goetz[2], Roberto Saleppico[2], Bianca Eggert[1], Cenk Aran[1], Anne-Kathrin Mausberg[1], Britta Brügger[2], Mark Stettner[1]
[1]Essen University Hospital, Essen, Germany, [2]Heidelberg University Biochemistry Center, Heidelberg, Germany

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an autoimmune disorder of the peripheral nervous system characterized by pronounced clinical and pathophysiological heterogeneity, complicating early diagnosis and treatment monitoring due to the lack of specific biomarkers. Increasing evidence suggests that lipid-mediated immune mechanisms, including lipid antigen presentation by glial cells and activation of lipid-reactive immune cell populations, contribute to disease pathogenesis.
Methods: To identify lipid signatures associated with disease activity and recovery, we performed comprehensive lipidomic analyses in both experimental autoimmune neuritis (EAN), a well-established animal model of inflammatory demyelination, and in serum samples from well-characterized CIDP patients. Lipid profiling was conducted using liquid chromatography coupled to high-resolution tandem mass spectrometry EAN nerve tissue and CIDP serum samples. Sciatic nerves were collected from Lewis rats at defined disease stages of EAN, including naïve, onset, peak, early remission, and late remission, and untargeted serum lipidomics was performed in CIDP patients fulfilling EFNS/PNS criteria and matched healthy controls.
Results: Across disease progression in EAN, marked temporal remodeling of lipid classes was observed, including progressive reductions in phosphatidylethanolamine plasmalogens and phosphatidylserine, alongside increased cholesteryl esters during remission. Notably, specific sphingomyelin species displayed dynamic regulation, with SM 34:1;2 showing a pronounced increase during remission phases. In CIDP patient serum, untargeted analysis revealed upregulation of several glycosphingolipids and phosphatidylglycerols, while plasmalogens and distinct sphingomyelins were reduced.
A subset of CIDP patients exhibited markedly low baseline levels of SM 34:1;2, resembling pre-remission profiles in EAN; in these individuals, treatment initiation led to a strong increase in SM 34:1;2 levels that correlated with clinical improvement as assessed by INCAT scores.
Conclusions: These findings demonstrate that lipidomic profiling captures dynamic lipid alterations associated with inflammatory demyelination and recovery, highlighting sphingomyelins and plasmalogens as potential biomarkers of disease activity and treatment response in CIDP.

DGN-WP-309

An unusual case of cerebral vasculitis

Julia Hummel[1], Alexandra Gómez Expósito[1], Maria Tieck-Fernandez[1], Hansjörg Bäzner[2], Anna Brunn[3], Guido Reifenberger[3], Georgios Naros[4], Benjamin Bender[5], Markus Kowarik[1], Ulf Ziemann[1], Antje Giede-Jeppe[1], Azadeh Ebrahimi[6]

[1]Department of Neurology & Stroke, University Hospital Tuebingen and University Hospital of Eberhard-Karls University of Tuebingen and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurology & Stroke, Tuebingen, Germany, [2]Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart, Neurologische Klinik Katharinenhospital, Stuttgart, Deutschland, [3]Institut für Neuropathologie MVZ der Uniklinik Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Fachbereich Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [4]Universitätsklinik für Neurochirurgie, Tübingen, Deutschland, [5]Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany, [6]Departement für diagnostische Labor Medizin, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Tübingen, Deutschland

We report a 60-year-old woman symptomatic with headache and facial palsy characterized by initial retinal microvascular changes and a right frontal intracerebral contrast-enhancing mass lesion suspicious of a high grade brain tumor. Liquor analysis and blood work, including pathogen testing, screening for vasculitis and FACS analysis were negative and revealed no signs of inflammation.

Digital subtraction angiography was also not suggestive of cerebral vasculitis. Histopathologic analysis revealed signs of extensive perifocal edema. Circumscribed necrosis and repeatedly detectable foam macrophages were consistent with typical characteristics of ischemic infarction. Inflammatory infiltrates were not confined to the vessels but instead diffusely permeate the brain parenchyma.

Further absence of thrombotic vessels and necrotic vessel walls in vital areas argues against vasculitis. Given its positive clinical response and MRI evolution to immunosuppressive treatments (steroids and rituximab), and a probably autosomal-dominant positive family history of tumefactive mass lesions we suspect a hereditary syndrome, in particular cerebroretinal vasculopathy (CRV). Genetic testing for TREX1 mutations is ongoing.

DGN-WP-311

GFAP-Astrozytopathie: früh erkennen und gezielt immunmodulatorisch behandeln

Kerstin Tykocinski[1], Maren Krekeler[1], Matthias Kaupp[2], Safwan Roumia[2], Georg Gahn[1]
[1]Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Neurologische Klinik, Karlsruhe, Deutschland, [2]Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Institut für Neuroradiologie, Karlsruhe, Deutschland

Hintergrund: Die GFAP-IgG-assoziierte Autoimmunenzephalitis bzw. GFAP-Astrozytopathie ist eine seltene, entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch Autoantikörper gegen das glial fibrillary acidic protein (GFAP) charakterisiert ist. GFAP ist ein Strukturprotein von Astrozyten und Ependymzellen. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung häufig mit subakut einsetzenden kognitiven Defiziten, Sprachstörungen, epileptischen Anfällen sowie meningealen oder encephalitischen Zeichen. Bildgebend finden sich nicht selten leptomeningeale Kontrastmittelanreicherungen, während die Liquordiagnostik typischerweise eine lymphomonozytäre Pleozytose zeigt.

Fallbeschreibung inkl. Methoden und Ergebnisse: Der Patient stellte sich mit Wortfindungsstörungen und kognitiven Defiziten ohne Kopfschmerzen seit einer Woche vor. In der Fremdanamnese wurden ein Gewichtsverlust sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustands innerhalb der letzten vier Wochen berichtet. Die initiale kraniale Computertomographie zeigte keine Akutpathologie. In der ergänzenden cMRT fand sich ein leptomeningeales Kontrastmittelenhancement infra- und supratentoriell ohne weitere intrakranielle Auffälligkeiten. Die Liquoranalyse ergab eine lymphomonozytäre Pleozytose von 90 Zellen/µl, ein erhöhtes Gesamteiweiß von 103 mg/dl, ein Albumin-Quotient von 63 mg/dl sowie ein erhöhter Laktat-Wert von 4,9 mmol/l, die Glucose im Liqur lag im Normbereich. Initial wurde eine kalkulierte antiinfektive Dreifachtherapie mit Aciclovir, Ceftriaxon und Ampicillin begonnen. Nach negativem Virus-PCRs für HSV und VZV sowie unauffälliger Borrelienserologie konnten Aciclovir und Ceftriaxon abgesetzt werden. Die erweiterte Erregerdiagnostik einschließlich HIV- und Lues-Serologie, Kulturen auf Tbc sowie weiterer viraler und bakterieller Erreger war unauffällig.

Ein Immunfluoreszenztest zeigte ein positives Signal für Kleinhirn-Antikörper, in einem externen Referenzlabor bestätigte sich in Subtypisierung ein hochpositiver Nachweis von GFAP-Antikörpern. Es wurde eine hochdosierte Kortison-Stoßtherapie mit insgesamt 5 g Methylprednisolon über fünf Tage eingeleitet, gefolgt von einer intravenösen Immunglobulintherapie über fünf Tage mit einer Gesamtdosis von 150 g. Im weiteren Verlauf trat ein rechts fokal eingeleiteter epileptischer Anfall mit Blickwendung nach rechts auf. Das EEG zeigte rhythmisierte triphasische Wellen sowie vereinzelte sharp waves bei verlangsamt-thetaförmiger Grundaktivität. Eine antikonvulsive Therapie mit Levetiracetam wurde etabliert.

Lacosamid musste aufgrund einer neu aufgetretenen Bradykardie wieder abgesetzt werden. Unter der immunmodulatorischen und antikonvulsiven Therapie kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung mit Rückbildung der neurologischen Symptomatik, der bildmorphologischen Auffälligkeiten im cerebralen MRT sowie der Auffälligkeiten im EEG. Die anfallssupprimierende Medikation konnte im Verlauf reduziert werden.

Schlussfolgerung: Die GFAP-Astrozytopathie ist eine seltene, immunvermittelte Enzephalitis, die sich klinisch häufig mit subakut einsetzenden kognitiven und sprachlichen Defiziten sowie epileptischen Anfällen präsentiert. Leptomeningeales Kontrastmittelenhancement in der MRT und eine lymphomonozytäre Liquorpleozytose sollten insbesondere bei unauffälliger infektiologischer Diagnostik frühzeitig an dieses Krankheitsbild denken lassen.

Der Nachweis von GFAP-Antikörpern erlaubt die definitive Diagnosesicherung und hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Eine frühzeitige immunmodulatorische Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und gegebenenfalls intravenösen Immunglobulinen ist mit einer raschen und ausgeprägten klinischen Besserung assoziiert und unterstreicht die Bedeutung der frühzeitigen neuroimmunologischen Abklärung bei unklarer Enzephalitis.

DGN-WP-340

Fall einer konzentrischen Sklerose Baló und Differenzialdiagnostik zur Multiplen Sklerose

Kerstin Gehlich[1], Katrin Thies[1], Christoph Lassek[2], Kai Koller[1], Ivan Mihaljevic[1], Minh Doan Vo[1], Christian Roth[1]
[1]Klinikum Kassel, Klinik für Neurologie, Kassel, Deutschland, [2]Neurologische Gemeinschaftspraxis Kassel und Vellmar, Kassel, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Eine konzentrische Sklerose Baló (BCS) ist eine seltene entzündlich demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Charakteristisch sind konzentrische zwiebelschalenartige Demyelinisierungsschichten. Die Diagnose ist aufgrund der Seltenheit komplex und insbesondere die Therapie stellt sich häufig herausfordernd dar.
Fallvorstellung: Die Vorstellung der 35-jährigen Patientin erfolgte über unsere Zentrale Notaufnahme aufgrund eines über Nacht aufgetretenen Taubheitsgefühls des linken Armes und des linken Beines. Zudem sei ihr ein unsicheres Gangbild aufgefallen. Klinisch-neurologisch zeigten sich eine dezente Armparese links und eine Hypästhesie der linken Extremitäten proximal betont sowie distal Kribbelparästhesien.
Zudem zeigten sich bei Prüfung des Achillessehnenreflexes links ein erschöpflicher Klonus und eine Hyperreflexie der Beineigenreflexe mit verbreiterter Reflexzone links mehr als rechts. Im cMRT zeigten sich multiple T2 signalangehobene Läsionen supra- und infratentoriell. Die größte Läsion im Marklager frontal rechts wies eine zentrale Schrankenstörung auf sowie einen für eine konzentrische Sklerose typischen schalenartigen Aufbau. Eine Läsion im Splenium des Balkes zeigte ebenfalls einen schalenartigen Aufbau. Das MRT des Myelons der gesamten Wirbelsäule war unauffällig. Die Liquoranalyse zeigte eine leichte Pleozytose mit 28 Zellen/µl mit positiven Oligoklonalen Banden im Sinne einer deutlichen intrathekalen IgG Synthese mit mehreren IgG-Banden. Die Bestimmung der Herpes-Gruppen-PCR (HSV, VZV, EBV, CMV), MOG und Aquaporin-Antikörper war negativ. Es zeigte sich ein positiver Befund der MRZ Reaktion mit intrathekaler Synthese von IgG Antikörpern gegen Masern und Röteln. Unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe erfolgte eine Methylprednisolonstoßtherapie 1g/d über fünf Tage. Hierunter zeigte sich keine klinische Besserung. Im Verlauf kam es zu Kribbelparästhesien des rechten Arms und einer Ataxie im Finger-Nase-Versuch und Knie-Hacke-Versuch rechts sowie zu einer Bradydiadochokinese links und einem beidseitigen Fußklonus. Aufgrund von Feiertagen erfolgte eine Entlassung und ambulante Weiterbehandlung. Es wurde eine Therapie mit Kesimpta initiiert worunter es zu einer guten klinischen Besserung kam. Ein Verlaufs-cMRT nach fünf Monaten zeigte einen stabilen Befund ohne neue Läsionen. Aktuell, 15 Monate nach der Erstdiagnose, fühlt sich die Patientin fit und kann ihrer Arbeit wieder nachgehen.
Diskussion und Schlussfolgerung: Unser Fall zeigt die diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen einer konzentrischen Sklerose Baló. Aktuell wird noch diskutiert, ob es sich bei der BCS um eine eigene Entität oder eine Unterform der Multiplen Sklerose (MS) handelt. Eine rasche Diagnose kann prognostisch und therapeutisch bedeutsam sein. Laut einer retrospektiven Analyse von Liquorprofilen [1] zeigten sich bei Patienten mit BCS seltener Oligoklonale Banden, wobei es hier auch Hinweise gab, dass das Vorliegen von OKBs mit einem günstigeren Krankheitsverlauf assoziiert war, wie auch in unserem Fall. Es wird zudem diskutiert, ob BCS Läsionen möglicherweise im Kontext einer MS aber auch anderen entzündlich-demyelinisierenden Erkrankungen wie NMOSD als Zeichen einer intraläsionalen Hypoxie auftreten könnten [1]. Auch bezüglich der positiven MRZ Reaktion kann in diesem Fall ein nosologischer Zusammenhang mit einer MS diskutiert werden.

Literatur:

1. Jarius, S. et al. (2018). Balo's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. J Neuroinflammation, 15(1): 22.

DGN-WP-353

Distinkte HSV-1-Antikörperantwort bei sekundärer Anti-NMDAR-Enzephalitis nach Herpes-simplex-Enzephalitis

Jakob Kreye[1], William Morgenlander[2], Poul Schulte-Frankenfeld[1], Sarah Schott[1], H Benjamin Larman[2]
[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [2]Johns Hopkins University, Baltimore, United States

Hintergrund: Etwa ein Viertel aller Patient*innen mit Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) entwickelt sekundär eine Anti-NMDAR-Enzephalitis (NMDARE), was mit erhöhter Langzeitmorbidität assoziiert ist. Frühe Biomarker für diese autoimmune Sekundärerkrankung fehlen bislang.
Ziele: Charakterisierung der Antikörperantwort gegen das Herpes-simplex-Virus(HSV)-Proteom in Serum und Liquor von HSE-Patient*innen mit sekundärer NMDARE (n = 13) und HSE ohne NMDARE (n = 10) im Vergleich zu Kontrollen (NMDARE ohne HSE und Multiple Sklerose; n = 110).
Fragestellung: Gibt es charakteristische Merkmale der Antikörperantwort, die mit einem erhöhten Risiko für eine sekundäre NMDARE nach HSE assoziiert sind?
Methoden: In einer multizentrischen Studie erfolgte ein Profiling von Antikörperreaktivität gegen eine Peptidbibliothek aus Proteomen humanpathogener Viren (VirScan, >350 Viren, >110.000 Peptide) in Serum- und Liquorproben von HSE-Patient*innen mit oder ohne sekundäre NMDARE sowie Kontrollen. Serum- und Liquorantikörperantworten wurden getrennt analysiert und mittels des neu etablierten MICAR-Algorithmus (Multiplexed Index Calculations of the Antibody Reactome) kompartimentspezifisch vergleichend ausgewertet, in Anlehnung an das Reiber-Konzept für proteomische Antikörperdaten. Basierend auf den identifizierten Signaturpeptiden wurden anschließend ELISA- und Luminex-basierte Assays zur Validierung etabliert.
Ergebnisse: Patient*innen mit HSE und sekundärer NMDARE zeigten eine selektiv verstärkte HSV-1-, nicht jedoch HSV-2-Reaktivität in Serum und Liquor sowie eine erhöhte HSV-1-spezifische intrathekale Antikörpersynthese. Es wurde eine Antikörpersignatur gegen fünf spezifische Peptide der HSV-1-Proteine UL42 und UL48 identifiziert. Ein daraus abgeleiteter Score unterschied HSE mit sekundärer NMDARE im Liquor mit 75 % Sensitivität, >99 % Spezifität und einer Odds Ratio von 209, bei vergleichbarer diagnostischer Performance in Serumproben. In den Kontrollgruppen fanden sich keine entsprechenden krankheitsassoziierten HSV-Antikörpermuster. Die Ergebnisse wurden in ELISA- und Luminex-basierten Assays bestätigt.
Schlussfolgerungen: Eine spezifische HSV-1-Antikörpersignatur unterscheidet HSE-Patient*innen mit sekundärer NMDARE von HSE ohne sekundäre NMDARE und von Kontrollen. Dies eröffnet die Perspektive auf eine frühe Risikostratifizierung für eine NMDARE nach HSE. Zur Validierung wird aktuell eine unabhängige internationale Kohorte rekrutiert.

DGN-WP-360

Die Vereinheitlichung der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis, Einflussfaktoren und die Implementierung der ARRIVE-Kriterien

Kian Shirvanchi[1], Niklas Huntemann[1], Sven G. Meuth[1]
[1]*Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland*

Hintergrund: Das am häufigsten verwendete murine Tiermodell der Multiplen Sklerose (MS) ist die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE), durch die zahlreiche Erkenntnisse hinsichtlich der Pathophysiologie der MS gewonnen und Therapien wie Natalizumab entwickelt werden konnten. Jedoch können die Ergebnisse von EAE-Studien häufig nicht reproduziert werden oder scheitern in der anschließenden Translation auf die MS, was mitunter auf die zahlreichen Einflussfaktoren auf die EAE und uneinheitlichen Studienoperationalisierungen zurückzuführen ist.
Ziele: Ziel dieser Arbeit ist der Entwurf eines Protokolls zur Vereinheitlichung der EAE, um die Validität, Reproduktion und Translation zu optimieren. Dazu erstellen wir eine Übersicht über die zahlreichen Einflussfaktoren auf die EAE, die die Vergleichbarkeit präklinischer Arbeiten und so die Translation von Ergebnissen auf die MS erschweren. Zudem spezifizieren wir die ARRIVE-Richtlinien, die Empfehlungen für Tierversuche im Allgemeinen formulieren, im Hinblick auf die EAE.
Ergebnisse: Die EAE kann als Überbegriff für zahlreiche Tiermodelle verstanden werden, die von der gewählten Mauslinie und dem auslösenden Antigen abhängen. Zu den wichtigsten Einflussfaktoren auf die EAE zählen Geschlecht, Alter, Gewicht, Ernährung, Mikrobiom, Infektionen, Handling und uneinheitliche EAE-Induktionsschemata: Weibliche und männliche Mäuse unterscheiden sich in Schwere und Verlaufsform, wobei sowohl chromosomale als auch hormonelle Effekte ausschlaggebend sind. Auch das Alter der Mäuse beeinflusst den EAE-Verlauf maßgeblich. So sind ältere Mäuse häufig von einer schwereren und progredienten Symptomatik betroffen. Zudem modulieren das initiale Gewicht und die Ernährung den EAE-Verlauf. Auch das Mikrobiom darf nicht vernachlässigt werden, was sich exemplarisch in der Resistenz keimfrei gehaltener Mäuse gegenüber der EAE zeigt. Virale, bakterielle und parasitäre Infektionen können sowohl protektive als auch schädliche Effekt haben. Ferner zu berücksichtigen ist der Stress, dem die Mäuse durch Transport, Handling und Interventionen ausgesetzt werden. Nicht zuletzt existieren zahlreiche Induktionsschemata, was durch unterschiedlich verwendete Dosierungen und variable Potenzen von Pertussistoxin verdeutlicht wird. Die Wahl des EAE-Modell muss von der zu untersuchenden Hypothese abhängen. Sowohl männliche als auch weibliche Versuchstiere sollten untersucht werden. Zudem empfiehlt sich *a priori* eine Berechnung zur Bestimmung der Stichprobengröße. Ausschlusskriterien sollten nicht nur die Schwere der Symptomatik, sondern das ganzheitliche Wohlbefinden der Versuchstiere berücksichtigen. Im Rahmen der Gruppen- und Käfigzuteilung empfehlen wir die Block-Randomisierung unter Beachtung von Geschlecht und Gewicht. Wir schlagen die Erhebung der EAE-Scores mittels einer 10-Punkte-Skala und die Berechnung der *area-under-the-curve* zur Interpretation vor. In der statistischen Auswertung sollten nicht-parametrische Tests und die Darstellung der Standardabweichung anstelle des Standardfehlers verwendet werden. Im Zuge der EAE-Induktion ist die Potenz des Pertussistoxins, welches an zwei Tagen verabreicht werden sollte, zu beachten. Vor dem Beginn der Experimente müssen sich die Versuchstiere einige Tage akklimatisieren, während der Experimente sollten diese mit Tunneln oder der offenen Hand mobilisiert werden. Ferner schlagen wir die standardmäßige Erhebung bestimmter Sekundärparameter vor. Hierbei erachten wir die Erfassung von Gewichtsveränderungen, Durchflusszytometrie sowie die Bestimmung der Immunzellinfiltration und Demyelinisierung mittels H&E- bzw. LFB-Färbung lumbaler Rückenmarksquerschnitte für sinnvoll.
Schlussfolgerungen: Die EAE ist zum Verständnis der MS und der Entwicklung neuer Therapien unerlässlich. Unsere Übersichtsarbeit resultierte in der Erstellung eines konkreten Protokolls für EAE-Studien unter Berücksichtigung der zahlreichen Einflussfaktoren und gewährleistet dadurch eine optimierte Vergleichbarkeit präklinischer Studien sowie eine erfolgversprechendere Translation auf die MS.

DGN-WP-363

Der zusätzliche Nutzen von NfL für die Risikostratifizierung von ICANS bei hämatologischen Patienten/innen mit anti CD19- CAR-T-Zell Therapie

Maria Protopapa[1], Jonas Wißkirchen[2], Falk Steffen[1], Isabelle Ries[2], Beate Hauptrock[2], Georg Heß[2], Frauke Zipp[1], Eva-Maria Wagner-Drouet[2], Stefan Bittner[1]

[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, [2]III. Med. Klinik, Hämatologie und Med. Onkologie der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: CD19 CAR-T-Zelltherapie ist eine hochwirksame Behandlungsoption bei hämatologischen Erkrankungen und wird in Studien auch bei therapierefraktären Autoimmunerkrankungen, einschließlich Multipler Sklerose, eingesetzt. Inflammatorische Nebenwirkungen wie das Cytokine Release Syndrome (CRS) und das Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) bedingen jedoch erhebliche Morbidität und teilweise Mortalität.
Während klinische Risikofaktoren wie Tumorlast oder CAR-T-Produkt mit dem Auftreten von ICANS assoziiert sind, ist eine weitere Risikoabschätzung nicht ausreichend erforscht. Biomarker wie Neurofilament light chain (NfL) und glial fibrillary acidic protein (GFAP) wurden als mögliche Prädiktoren untersucht, zeigten jedoch bislang inkonsistente Ergebnisse.
Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, den zusätzlichen Nutzen von NfL und GFAP zur Verbesserung der Vorhersage von ICANS über klinische Risikomodelle hinaus zu untersuchen.
Methoden: Zur Identifikation von Patienten/innen mit erhöhtem Risiko für hochgradiges ICANS wurde ein klinischer Risikoscore (Toxcat) entwickelt. Dieser umfasste Gabe eines CAR-T-Zellprodukts mit höherem Risiko (axicabtagen ciloleucel oder brexucabtagene autoleucel), Tumorcharakteristika (B-ALL, DLBCL nach >3 Vortherapien oder hohe Tumorlast) und patientenbezogene Charakteristika (Alter >70 Jahre, ZNS-Erkrankung). Patienten/innen mit ≥2 Risikofaktoren wurden als Hochrisikogruppe definiert. Zusätzlich wurden prätherapeutisch (Tag -5) Serumspiegel von NfL und GFAP bestimmt. CRS und ICANS wurden gemäß ASBMT-Kriterien graduiert.
Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 32 Patienten/innen, die eine CD19 CAR-T-Zelltherapie erhielten, die Kriterien für ein erhöhtes Risiko für ICANS. Die ICANS-Rate war in der Hochrisikogruppe (TOX2) signifikant erhöht (p = 0,0139), wobei alle Fälle von hochgradigem ICANS (≥ Grad III) ausschließlich in dieser Gruppe auftraten (negativer prädiktiver Wert = 1). Das Auftreten von CRS war in den beiden Gruppen ähnlich (p = 0,7868). Nach Ergänzung des klinischen Risikomodell durch NfL zeigte sich eine bessere Vorhersage von das Auftreten von ICANS (ROC-AUC 0,835 vs. 0,742). Für GFAP konnte kein signifikanter Zusammenhang mit ICANS gezeigt werden (p = 0,62).
Schlussfolgerungen Unsere Risikostratifizierung identifizierte Patienten/innen mit erhöhtem ICANS-Risiko. Die Raten von CRS (30 %) und hochgradigem ICANS (≥ Grad III, 40 %) waren in der TOX2 Kohorte im Vergleich zu publizierten Studiendaten erhöht. Die Integration von NfL steigerte die Sensitivität um 12,5 %. Unsere Ergebnisse weisen auf einen zusätzlichen Nutzen von NfL als Biomarker hin.

DGN-WP-367

Interleukin 6-Rezeptor-Blockade bei Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierter Erkrankung (MOGAD)

Sarah Herzberg[1], Gero Lindenblatt[2], Katinka Fischer[3], Sulyn Pepping[4], Vivien Häußler[5], Friedemann Paul[4], Pedro Sánchez-López[4], Sebastian R. Mendoza[4], Sergiu Groppa[6], Jakob Stögbauer[6], Mathias Fousse[6], Amelie Bohn[7], Simone Constanze Tauber[7], Carolin Schwake[8], Refik Pul[9], Jonathan Wickel[10], Frank Leypoldt[11], Klaus-Peter Wandinger[12,13], Katja Hummel[12], Antonios Bayas[14], Luisa Klotz[15], Franziska Bütow[16], Corinna Trebst[16], Mirjam Korporal-Kuhnke[17], Klemens Ruprecht[17], Makbule Senel[18], Ioannis Vardakas[18], Madalina Graure[19], Ilya Ayzenberg[8], Martin Hümmert[16,20], Marina Herwerth[19], Orhan Aktas[3], Marius Ringelstein[3]

[1]Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Johanna-Etienne-Krankenhaus Neuss, Neuss, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [4]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Experimental Clinical Research Center, Berlin, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland, [7]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, RWTH Aachen Universität, Aachen, Deutschland, [8]Klinik für Neurologie, Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [9]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen (AöR), Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, [10]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland, [11]Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland, [12]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland, [13]Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel/Lübeck, Deutschland, [14]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Augsburg, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland, [15]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Universität Münster, Münster, Deutschland, [16]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [17]Sektion Neuroimmunologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, [18]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Universität Ulm, Ulm, Deutschland, [19]Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich, Schweiz, [20]Klinik für Neurologie, Klinikum Agnes Karll Laatzen / Klinikum Region Hannover, Laatzen, Deutschland

Hintergrund: Die mit Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG)-Antikörpern assoziierte Erkrankung (MOGAD) ist eine seltene entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die sich zumeist mit Optikusneuritiden, Myelitiden und Entzündungen von Teilen des Gehirns manifestiert. Bei häufig monophasischer Präsentation in der Kindheit, verläuft die MOGAD im Erwachsenenalter langfristig meist schubförmig, so dass die Schubvermeidung eines der wichtigsten therapeutischen Ziele ist. Wenngleich keine schubprophylaktischen Immuntherapien für die MOGAD zugelassen sind, gibt es Hinweise darauf, dass Interleukin-6 eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der MOGAD spielt und somit eine potentielle Zielstruktur für zukünftige Therapien darstellen könnte.

Ziele: Analyse der Effektivität und Sicherheit einer Therapie mit den Interleukin-6-Rezeptor (IL6R)-Antikörpern Tocilizumab und Satralizumab in der Behandlung von MOGAD-Patient:innen.

Fragestellung: Kann eine IL6R-Blockade mit Satralizumab oder Tocilizumab die Schubhäufigkeit von MOGAD-Patient:innen im Vergleich mit einer unbehandelten oder anderweitig immuntherapierten früheren Erkrankungsphase effektiver und bei hoher Sicherheit reduzieren?

Methode: Retrospektive, multizentrische Analyse der Krankheitsverläufe von 64 MOGAD-Patient:innen unter früherer oder aktueller IL6-Rezeptor-Antkörper-Therapie mit Satralizumab oder Tocilizumab aus dem Register der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS). Hinsichtlich der Effektivität analysierten wir die jährliche Schubrate, die zerebrale und spinale MRT-Aktivität und den Grad der Behinderung, gemessen anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS),

vor und unter einer IL6R-Blockade. Die Sicherheit unter der IL6R-Antikörper-Therapie beurteilten wir anhand potentieller Infusions- und Injektionsreaktionen, allgemeinen (u.a. schwerwiegenden) Nebenwirkungen, Infektionen sowie Leberwert- und Blutbildveränderungen.
Ergebnisse: Analysiert wurden bislang 64 MOGAD-Patient:innen (44% weiblich; durchschnittliches Alter 46 Jahre) aus 16 NEMOS-Zentren in Deutschland (15) und der Schweiz (1) unter einer IL6-Rezeptor-Antikörper-Therapie mit Satralizumab (n=7) oder Tocilizumab (n=57). Alle MOGAD-Patient:innen erfüllten die aktuellen Diagnosekriterien nach Banwell et al..
Schlussfolgerungen: Die ausführliche Analyse der aktuell zum Teil noch in der Erhebung befindlichen Daten ist noch ausstehend; die Ergebnisse werden auf dem DGN-Kongress 2026 präsentiert. Erste vorläufige Ergebnisse weisen auf einen schubprophylaktischen Effekt der IL6-Rezeptor-Antikörper-Therapien mittels Satralizumab bzw. Tocilizumab bei guter Verträglichkeit hin.

DGN-WP-373

Rituximab als Eskalationstherapie bei der Behandlung der CIDP – eine multizentrische Auswertung

Friederike Salge[1], Stefan Gingele[1], Rafael Klimas[2], Hannah Preßler[3], Maria-Sophie Breu[4], Cenk Aran[5], Felix Kohle[6], Paula Quint[7], Noëmi Gmahl[1], Jana Dergham[8], Konstantin F. Jendretzky[1], Franz Felix Konen[1], Menekse Oeztuerk[8], Gerd Meyer zu Hörste[9], Mark Stettner[5], Tobias Ruck[8], Jeremias Motte[8], Frauke Stascheit[3], Aiden Haghikia[1], Alexander Maximilian Grimm[4], Ralf Gold[8], Kalliopi Pitarokoili[8], Thomas Skripuletz[1]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland,
[2]Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [3]Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, [6]Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland, [7]Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Bochum, Bochum, Deutschland, [9]Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist die häufigste chronische autoimmun-vermittelte Polyneuropathie. In der Erstlinientherapie kommen intravenöse und subkutane Immunglobuline, Glukokortikoide oder Plasmaaustauschverfahren zum Einsatz. Bei unzureichendem Ansprechen auf Erstlinientherapien wird seit langem off-label der monoklonale anti-CD20 Antikörper Rituximab eingesetzt. Für den Einsatz von Rituximab bei der CIDP liegen bisher nur Daten aus Studien mit kleineren Fallzahlen vor, zudem existieren widersprüchliche Angaben zu Ansprechen, Dosierung und Nebenwirkungen.
Ziele: Untersuchung der Charakteristika von Patient:innen mit CIDP und Therapie mit Rituximab und der Einfluss von Rituximab auf den klinischen Verlauf und Biomarker der CIDP.
Fragestellung: Bei welchen Patient:innen wird Rituximab zur Behandlung der therapierefraktären CIDP eingesetzt? Lässt sich durch Rituximab eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes erreichen?
Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von Patient:innen mit einer CIDP unter Rituximabbehandlung aus acht universitären Zentren in Deutschland aus dem Neuritis Netz und dem KKPNS (Berlin, Bochum, Düsseldorf, Essen, Hannover, Köln, Münster, Tübingen). Erhoben wurden unter anderem demographische Daten, immunologische Begleiterkrankungen sowie Anzahl und Art immunmodulativer Vor- und Begleittherapien. Als klinische Verlaufsparameter wurden der MRC (Medical Research Council) Sum Score sowie der Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)- Score herangezogen. Darüber hinaus wurden Biomarker erhoben.
Ergebnisse: Die Kohorte umfasste insgesamt 118 Patient:innen mit CIDP unter Therapie mit Rituximab. Hiervon waren 66 % der Patient:innen männlich und 34 % der Patient:innen weiblich. Das mediane Alter betrug 58 Jahre. 82 % der Patient:innen zeigten einen typischen Phänotyp der CIDP, bei 18 % lag eine CIDP-Variante vor. Eine Paraproteinämie war bei 22 % der PatientInnen mit CIDP nachweisbar. Der überwiegende Anteil der Patient:innen (74 %) hatte keine

begleitenden Autoimmunerkrankungen. 96 % der Patient:innen waren vor Beginn der Rituximab-Therapie bereits mit anderen Therapien vorbehandelt. 88 % der vorbehandelten Patient:innen aus dieser Kohorte waren mit intravenösen Immunglobulinen vorbehandelt und 48% mit Glukokortikoiden. Auch nach Umstellung auf Rituximab erhielten insgesamt 68% der Patient:innen begleitend eine oder mehrere Therapien wie intravenöse Immunglobuline oder Glukokortikoide. Die Auswertung des INCAT- und MRC-Sum Score zeigte sowohl kurz- als auch langfristig (bis zu 60 Monate nach Therapiebeginn mit Rituximab) stabile Werte. Weitere Subgruppen-Analysen und Biomarkerauswertungen befinden sich in Auswertung und werden im Rahmen der Posterpräsentation auf dem DGN-Kongress gezeigt werden.
Schlussfolgerungen: Rituximab ist eine vielversprechende Optimierungstherapie zur Behandlung der CIDP bei unzureichendem Ansprechen auf Erstlinientherapie.

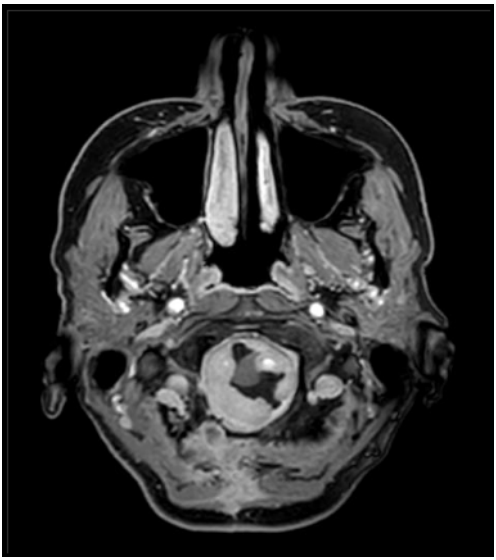
DGN-WP-381

Durale Neurosarkoidose mit Umfassung des Hirnstamms und obstruktivem Hydrozephalus - ein Meningiomatosis-Mimic-Fallbericht

Apostolos Georgiadis[1], Tozhar Ibrahim[1], Martin Bettag[1], Sebastian Arnold[1], Matthias Maschke[1]
[1]*Campus Trier Universitätsmedizin Mainz, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Trier, Deutschland*

Neurosarkoidose kann sich als tumefaktive, durale Läsion manifestieren und radiologisch multifokale Meningome imitieren, insbesondere wenn die Läsionen extra-axial, infratentoriell und multifokal lokalisiert sind. Wir berichten über eine 53-jährige Patientin ohne relevante Vorerkrankungen, die zunächst eine einmalige Synkope erlebte. In den folgenden Wochen entwickelten sich eine einseitige Schwerhörigkeit links, zunehmender Schwindel, Gangataxie sowie subjektive Wortfindungsstörungen. Klinisch zeigte sich eine linksseitige Hypoakusis, Blickrichtungsnystagmus sowie eine ausgeprägte Rumpf- und Gangataxie.
Die initiale CT des Kopfes zeigte multiple infratentorielle durale Läsionen mit Verengung des vierten Ventrikels und beginnender Störung des Liquorflusses. Das zerebrale MRT mit Kontrastmittel bestätigte die zahlreiche extra-axiale, durale, raumfordernde Verdickungen, vor allem infratentoriell und im kraniozervikalen Bereich mit zirkulärer Ummauerung des Hirnstamms im Bereich des Foramen magnum und Verschlusshydrozephalus mit Liquordiapedese entlang der Seitenventrikel. Das Wholespine-MRT wies zudem mehrere intradural extramedulläre Läsionen zervikal und thorakal nach.
Differenzialdiagnostisch standen multifokale Meningome, lymphatische Infiltrate und granulomatöse Entzündungsprozesse im Vordergrund. Aufgrund des symptomatischen Hydrozephalus erhielt die Patientin einen linksfrontalen ventrikuloperitonealen Shunt mit programmierbarem Ventil und Gravitationssystem. Postoperativ traten Über- und Unterdrainage auf, die durch wiederholte Ventil-Anpassungen stabilisiert wurden.
Liquoranalysen blieben unauffällig, Zytologie ohne malignen Befund. Neuronavigationsgestützte erweiterte Biopsie über Kraniektomie rechts paramedian subokzipital einer posterioren Fossa-Läsion zeigte granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen, während EBUS-gezielte Biopsien hilärer Lymphknoten Epitheloidzellgranulome ohne Malignität zeigten. Zusammen mit der klinischen Präsentation wurde eine Neurosarkoidose (gesichert nach Konsensuskriterien für Neurosarkoidose) diagnostiziert.
Therapeutisch erhielt die Patientin hochdosierte intravenöse Glukokortikoide (Prednisolon 500 mg täglich über fünf Tage) gefolgt von oralem Prednisolon mit Tapering, anschließend eine steroid-sparende Therapie mit Infliximab (5 mg/kg). Klinisch und radiologisch kam es zu einer raschen Besserung, insbesondere Rückbildung der Foramen-magnum-Läsion.
Dieser Fall zeigt, dass multifokale, durale, kontrastmittelaufnehmende Läsionen – insbesondere infratentoriell mit Hydrozephalus – auch ohne klassische leptomeningeale Veränderungen oder entzündliche Liquorbefunde auf Neurosarkoidose hinweisen können. Frühe Gewebesicherung, im Nervensystem oder extraneural, ist entscheidend, um Fehldiagnosen zu vermeiden und eine zeitgerechte immunsuppressive Therapie einzuleiten. Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwi-

schen Neurologie, Neurochirurgie und Pneumologie ist essenziell für Diagnostik, Management von Hydrozephalus und effektive Immuntherapie. Bei „Meningiom-Mimic"-Befunden sollte granulomatöse Erkrankung frühzeitig berücksichtigt werden, um neurologische Komplikationen zu verhindern.





DGN-WP-383

Zerebrale Amyloid Angiopathie assoziiert mit Inflammation - ein Case Report

Malte Mertens[1], Gernot Reimann[1], Dimitrios Petrakogiannis[1], Gisa Ellrichmann-Wilms[1]
[1]*Klinikum Dortmund, Neurologie, Dortmund, Deutschland*

Hintergrund: Die zerebrale Amyloid Angiopathie assoziiert mit Inflammation (CAA-ri) ist eine seltene Erkrankung, welche durch eine Autoimmunreaktion auf ß-Amyloid-Ablagerungen der Gefäßwand zerebraler und leptomeningealer Blutgefäße gekennzeichnet ist. Sie ist Untergruppe und unterscheidet sich von der zerebralen Amyloid Angiopathie (CAA) durch die klinische Präsentation. Die Symptome sind potenziell reversibel. Die CAA-ri gilt als unterdiagnostiziert. Die Erkrankung geht oft mit Wesensveränderungen oder kognitiven Einschränkungen einher. Fokalneurologische Ausfälle, Encephalopathien und Krampfanfälle sind neben Kopfschmerzen weitere wegweisende Symptome. Ursprünglich galt die Histopathologie als wegweisend, jedoch ist die Diagnose auch klinisch-radiologisch zu stellen.
Fallvorstellung: Es stellt sich mit hausärztlicher Einweisung eine Patientin mit seit sechs Monaten progredienten Gedächtnisstörungen vor. In den vergangenen Monaten traten wiederholt Orientierungsstörungen auf. Das Kurzzeitgedächtnis ist deutlich eingeschränkt. Auch im häuslichen Umfeld zeigte sich eine zunehmende Verhaltensauffälligkeit. Die Patientin ist in der Organisation alltäglicher Aufgaben zunehmend beeinträchtigt.
Im ambulanten Bereich erfolgte eine kraniale Computertomographie mit Kontrastmittel. Links frontal wurde eine kleine fokale hypodense Läsion unklarer Genese sowie eine Signalabsenkung okzipital beidseits, rechts betont festgestellt. In der körperlichen Untersuchung konnten wir kein fokalneurologisches Defizit feststellen, ebenso fehlten Meningismus und Infektzeichen. Die Patientin zeigte sich wechselhaft in der Orientierung, insbesondere zur Zeit. Kurz- sowie Langzeitgedächtnisstörung. Freundlich im Kontakt und adäquat im Verhalten gegenüber ihrem Ehemann. Krankheitseinsicht ist gegeben.
Therapie und Verlauf: Wir führten ein erneute Computertomografische Bildgebung durch und konnten ein Marklagerödem rechts parietal führend nachweisen. Differentialdiagnostisch wurde eine Raumforderung diskutiert. In der konsekutiven MRT bestätigte sich das Marklagerödem. Konsiliarisch wurde die Neurochirurgie hinzugezogen, der Verdacht auf einen soliden Tumor wurde nicht geäußert. Initial wurde auch ein PRES diskutiert. Das EEG zeigte eine geringe Hirnfunktionsstörung mit rechts temporaler Verlangsamung. Ein Verlaufs-MRT stellte einen konstanten Befund dar; durch die festgestellten Mikroblutungen erweiterten wir die Differenzialdiagnosen um eine CAA. In einer Neurokognitiven Testung stellten wir ein Defizit in allen untersuchten Domänen fest. Wir führten eine Lumbalpunktion (LP) durch, und konnten eine infektiöse oder neoplastische Genese ausschließen. Der ß-Amyloid Befund war erniedrigt, passend zur CAA. Nun lag der Hauptfokus auf einer CAA-ri und wir initiierten eine antiinflammatorische Therapie mit Methylprednisolon. Aufgrund der zutreffenden Klinik und dem passenden Befund der MRT-Bildgebung konnten wir auf eine Biopsie verzichten. Nach 5 Tagen Kortisonstoßtherapie besserte sich der Befund leicht. Wir entließen die Patientin in ihre Häuslichkeit unter oraler Kortisontherapie.
Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit hinreichender Symptomatik im Hinblick auf eine mögliche CAA-ri stellt die differenzierte Diagnostik mittels MRT und LP einen entscheidenden Aspekt dar. Insbesondere bei passender Bildmorphologie ist die Differentialdiagnose einer CAA-ri in Betracht zu ziehen. Aufgrund der potenziellen Reversibilität ist eine frühzeitige Diagnostik sowie die Behandlung durch Immunsuppression entscheidend. Eine Biopsie bleibt nach wie vor diagnostisches Mittel, sollte eine zügige Therapie jedoch nicht verzögern.

DGN-WP-386

A Novel Composite Risk Score for Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) in CAR T-Cell Therapy: Integrating Demographic, Electroencephalographic, and Cranial MRI Parameters

Sarah Jud[1], Elias Oberschmied[1], Tobias Steffen[1], Julia Gutbrod[1], Markus Naumann[1], Mathias Lutz[2], Christoph Schmid[2], Antonios Bayas[1]

[1]University Hospital Augsburg, Department of Neurology, Augsburg, Germany, [2]University Hospital Augsburg, Department of Hematology and Oncology, Augsburg, Germany

Background: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy revolutionized treatment of hematologic malignancies, yet severe therapy-related toxicities – particularly immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) and cytokine release syndrome – remain a major clinical challenge. Current risk stratification relies on single parameters (EASIX-score, tumor burden) or CAR T-cell product, lacking comprehensive prediction models integrating neurophysiological, neuroimaging, demographic and laboratory factors. Standardized, prospectively validated composite scores for neurological risk assessment represent an unmet clinical need.

Objectives: Development and preliminary validation of a multi-domain composite risk model integrating demographic variables, pre-infusion electroencephalography (EEG), cerebral magnetic resonance imaging (cMRI), and clinical factors to predict ICANS following CAR T-cell therapy.

Question: Can a composite model incorporating EEG and cMRI findings in addition to demographic variables improve the prediction of ICANS compared to models based on EEG or cMRI and clinical data alone?

Methods: A retrospective analysis of patients with hematological malignancies, treated with CAR T-cell therapy at the University Hospital Augsburg (Germany) between July 2022 and September 2025 was performed. EEG and cMRI findings prior to CAR T-cell infusion were dichotomized into pathological versus non-pathological categories. A normal alpha/beta background rhythm (EEG) and normal cMRI findings were classified as non-pathological. The primary outcome was the occurrence of ICANS (binary). Further, age at CAR T-cell infusion, sex, and diagnostic group (diffuse large B-cell lymphoma vs. other) were included. Generalized linear models were used to assess associations between predictors and ICANS. A multivariable model including age at CAR T-cell infusion, sex, diagnostic group, EEG, and cMRI was compared to a reduced model excluding cMRI to evaluate the incremental predictive value of neuroimaging.

Results: In total, 47 patients (mean age = 64.79 years, SD = 10.35, females n = 19) treated with CAR T-cell therapy were analyzed. The calculated model including age at CAR T-cell infusion, sex, diagnostic group, EEG, and cMRI, demonstrated moderate discriminative ability for the prediction of ICANS. The area under the curve (AUC) was 0.72 (95% CI: 0.56–0.89). In contrast, the reduced model (without cMRI) showed lower discriminative performance, with an AUC of 0.60 (95% CI: 0.42–0.77). The model difference resulted significant in a one-sided paired DeLong test ($Z = 1.68$, $p = 0.046$), indicating improved discriminative performance with the inclusion of cMRI findings.

Conclusions: The proposed composite risk score demonstrates promising predictive performance for ICANS. Cerebral MRI findings emerged as substantial contributors to model performance, highlighting the potential of a multimodal neuroimaging-enhanced strategy for ICANS prediction in CAR T-cell therapy. Prospective validation in an independent cohort that is currently being recruited is required to confirm the robustness and generalizability of these findings.

DGN-WP-389

Site-specific T cell activation determines neurological immune toxicity after checkpoint inhibition

Louisa Müller-Miny[1], Frederike Riethues[1], Mark Stettner[2], Anne Mausberg[2], Claudia Sommer[3], Raphael Bernard Valnet[4], Sven G. Meuth[1], Oliver Grauer[1], Gerd Meyer zu Hoerste[1]
[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, [2]Klinik für Neurolgie Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Lausanne, Lausanne, Schweiz

Background: Neurological immune-related adverse events (NirAEs) lack mechanistic biomarkers and remain difficult to distinguish from tumor progression or other neurological disorders.
Objectives: We therefore were interested in defining immune mechanisms in NirAE patients.
Methods: We performed single cell sequencing, flow cytometry and cytokine assays across 61 NirAE patients and controls.
Results: In a multi-omic analysis of cerebrospinal fluid (CSF) from immune checkpoint inhibitor (ICI)–treated patients, we identify localized T cell activation as the defining immunological signature of NirAEs. T cell activation was restricted to the CSF of NirAE patients, absent in non-neurological irAEs and in ICI-treated controls. This signal reliably differentiated NirAEs from CNS tumor progression. A multiplex cytokine assay further revealed a distinct chemokine milieu, with elevated CXCL9, CXCL10, and IL-2R indicating enhanced effector T cell recruitment. Single cell sequencing demonstrated expanded, chronically activated cytotoxic CD8+ T cells and increased Tregs with clonal enrichment. Sural nerve biopsies confirmed dense CD8+ infiltration and local clonal expansion. In a murine sciatic-nerve injury model, ICI therapy exacerbated axonal damage, T cell infiltration, and functional impairment.
Conclusions: These findings establish compartment-specific T cell activation as a mechanistic hallmark of NirAEs and a clinically actionable CSF biomarker for diagnosis and patient stratification.

DGN-WP-392

Koinzidenz von generalisierter Myasthenia gravis und chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie: Zwei Fallberichte unter besonderer Berücksichtigung therapeutischer Strategien

Antonios Bayas[1], Sarah Jud[1], Markus Naumann[1]
[1]Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) und die generalisierte Myasthenia gravis (gMG) stellen gut charakterisierte, eigenständige autoimmunvermittelte Entitäten des peripheren Nervensystems bzw. der neuromuskulären Endplatte dar. Die Koinzidenz beider Erkrankungen ist klinisch selten; in der aktuellen Fachliteratur sind bisher weniger als zehn Fälle dokumentiert. Das seltene gemeinsame Auftreten und Überlappungen von Symptomen führen dazu, dass die Diagnosestellung und somit auch das therapeutische Vorgehen herausfordernd sind. Wir berichten zwei männliche Patienten mit koinzidenter gMG und CIDP und diskutieren therapeutische Implikationen.
Kasuistik 1: Der damals 63-jährige Patient wurde 2020 mit einer anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven, nicht Thymom-assoziierten gMG diagnostiziert. Die initiale Therapie erfolgte mittels Pyridostigmin, Prednisolon und Azathioprin (ab 02/2025), wobei eine mangelnde Adhärenz bezüglich der Immunsuppression bestand. Im August 2025 präsentierte sich der Patient mit dem Bild einer drohenden myasthenen Krise, klinisch imponierend durch eine ausgeprägte

Tetraparese, bulbäre Symptomatik, bilaterale Ptose sowie eine faziale Parese. Trotz Plasmapheresen (PLEX) persistierte die Symptomatik. Eine zusätzliche Induktionstherapie mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab erwies sich ebenso als klinisch ineffektiv. Aufgrund einer progredienten distalen Muskelschwäche – untypisch für eine gMG – erfolgte eine elektrophysiologische Re-Evaluation, welche die Diagnose einer koinzidenten CIDP sicherte. Die Einleitung einer intravenösen Immunglobulin (IVIg) - Therapie führte zu einer raschen klinischen Besserung. Unter einer Erhaltungstherapie mit IVIg, Prednisolon, Pyridostigmin und Azathioprin konnte eine stabile Remission erreicht werden (Stand 12/2025); Ravulizumab wurde aufgrund des fehlenden Effektes beendet.

Kasuistik 2: Ein damals 51-jähriger Patient präsentierte sich 2018 initial mit Doppelbildern und einer Ptose. Im Rahmen der Abklärung wurde eine seronegative, nicht-Thymom-asoziierte gMG diagnostiziert. Therapeutisch erhielt der Patient ab Februar 2022 eine Kombinationstherapie aus Pyridostigmin, Prednisolon und IVIg, nachdem Rituximab und Mycophenolat-Mofetil (MMF) keine hinreichende klinische Besserung bewirkt hatten. Im Dezember 2022 kam es zu einer Exazerbation sensibler Defizite bei vorbestehender, bis dahin ätiologisch unklarer Polyneuropathie sowie zur Entwicklung distaler Paresen. Klinisch und elektrophysiologisch konnte die Diagnose einer koinzidenten CIDP gestellt werden. Durch eine Intensivierung der IVIg-Therapie (Intervallverkürzung) konnte eine klinische Stabilisierung erreicht werden.

Schlussfolgerungen: Wir berichten über zwei Fälle mit koinzident auftretender gMG und CIDP. Bemerkenswert ist in Fall 1 das Versagen von PLEX hinsichtlich der gMG sowie der CIDP und Komplementinhibition (Ravulizumab) hinsichtlich der gMG, was die Notwendigkeit differentialdiagnostischer Überlegungen bei gMG-Patienten mit atypischem Verlauf bzw. unzureichendem Ansprechen auf Standardtherapien hervorhebt. In beiden Fällen erwies sich die Applikation von Immunglobulinen therapeutisch wirksam, in Fall 2 eine Dosissteigerung hinsichtlich der CIDP. Die frühzeitige Identifikation der seltenen Koinzidenz von gMG und CIDP sowie ein differenziertes therapeutisches Vorgehen sind daher essenziell für eine erfolgreiche Patientenbehandlung.

DGN-WP-396

Veränderte Immunzellpopulationen unter Inebilizumab bewirken therapeutischen Wirkvorteil gegenüber Rituximab

Katinka Fischer[1], Axel R. Schulz[2], Lisa-Marie Diekmann[3], Heike Hirseland[2], Pedro Sánchez-López[3], Judith Bellmann-Strobl[3], Marius Ringelstein[1], Orhan Aktas[1], Friedemann Paul[3]

[1]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland, Berlin, Deutschland, [3]Experimentelles und Klinisches Forschungszentrum, eine Kooperation zwischen dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft und der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Inebilizumab ist ein humanisierter anti-CD19-Antikörper, der für die Therapie der AQP4-IgG-positiven Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), der IgG4-assoziierten Erkrankungen und der seropositiven generalisierten Myasthenia gravis zugelassen ist. Rituximab, ein chimärer CD20-Antikörper, wird breit bei hämatologischen Neoplasien und verschiedenen Autoimmunerkrankungen eingesetzt und wurde lange off-label als Standardtherapie bei NMOSD verwendet. Während Rituximab vor allem reife CD20-positive B-Zellen depletiert, erfasst Inebilizumab zusätzlich CD19-positive Plasmablasten und einen Teil kurzlebiger Plasmazellen, was zu einer umfassenderen und länger anhaltenden Suppression der pathogenen Antikörperantwort führt und einen potenziellen Wirkvorteil nahelegt. Die Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) und die chronisch rezidivierende inflammatorische Optikusneuritis (CRION) sind mit der NMOSD verwandte neuroinflammatorische Erkrankungen, für die bislang keine zugelassenen verlaufsmodifizierenden Therapien verfügbar sind.

Ziel: Aufschlüsselung der Immunzellpopulationen unter Inebilizumab-Therapie bei NMOSD/MOGAD/CRION (u.a. im Vergleich zu Rituximab) und Korrelation der Ergebnisse mit klinischen Endpunkten (u.a. Attackenvorkommen, Krankheitsprogression).
Methode: PBMCs von 18 Patient:innen mit den Diagnosen NMOSD/MOGAD/CRION vor (u.a. unter Rituximab-Vortherapie) und unter Therapie mit Inebilizumab wurden aus EDTA-Blut isoliert und kryokonserviert. Nach dem Auftauen und anschließender Fixierung erfolgt die Analyse der Proben mittels Massenzytometrie (CyTOF) mit zwei 50-Marker-Panels. Beide Panels dienen der detaillierten Phänotypisierung von B- und T-Zellpopulationen sowie der Bestimmung ihres Aktivierungs-, Differenzierungs- und Migrationsstatus. Nach Identifikation der Immunzellpopulationen erfolgt die statistische Auswertung zwischen den einzelnen Therapiegruppen, unter anderem mit Mann-Whitney-U-Test, generalisierten linearen gemischten Modellen (GLMM), sowie Korrelationsanalysen mit klinischen Parametern.
Ergebnisse: Es werden insgesamt 41 Proben von 18 Patient:innen analysiert. Zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme betrug das mittlere Patientenalter 45,4 ± 14,9 Jahre (davon 17 Patient:innen weiblich). Bei 16/18 Patient:innen lag eine AQP4-positive NMOSD mit einer mittleren Krankheitsdauer von 10,8 ± 8,8 Jahren vor. Vortherapien umfassten Rituximab bei 8/18, Azathioprin bei 2/18 und Ravulizumab bei 1/18 Patient:innen mit einer kumulativen Therapiedauer von 72,38 Patientenjahren. Darunter traten 12 Attacken bei 6 Personen (11/12 unter Rituximab) auf (AAR: 0.17; 95%-KI [0.09; 0.29]). Die kumulative Therapiedauer unter Inebilizumab betrug 53,74 Patientenjahre (Patient:innen ohne Vortherapie insgesamt 20,10 Jahre), darunter wurde 1 Attacke beobachtet (AAR: 0,02; 95%-KI [0,00; 0,11], für Patient:innen ohne Vortherapie: AAR: 0.05; 95%-KI [0.00; 0.29]).
Explorative Vorversuche an PBMC-Proben von 3 Patient:innen zeigten u.a., dass unter Rituximab häufig noch Plasmablasten und Plasmablastenvorstufen detektierbar waren, wohingegen diese unter Inebilizumab-Therapie nicht mehr nachweisbar waren. Aufgrund der bislang begrenzten Fallzahl waren bisher keine belastbaren Korrelationsanalysen mit klinischen Endpunkten möglich.
Schlussfolgerung: Unsere Untersuchungen legen nahe, dass Inebilizumab aufgrund einer tieferen und breiter gefächerten B-Zell-Depletion, insbesondere von Plasmablasten und Plasmablastenvorstufen, gegenüber Rituximab möglicherweise einen potenziellen therapeutischen Vorteil bietet. Auswertungen aller 41 Proben einschließlich Korrelationsanalysen werden auf der kommenden DGN im November 2026 präsentiert.

DGN-WP-423

Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Rituximab-Therapie – Fallbericht

Regina Schwiddessen[1], Christian Roth[1], Mareike Hagge[1]
[1]*Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland*

Hintergrund und Zusammenfassung: Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, meist letal verlaufende opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems, verursacht durch die Reaktivierung des JC-Virus bei Immunsuppression oder Immunmodulation. Die Inzidenz einer PML unter Immunmodulation ist substanzabhängig, am höchsten bei Natalizumab mit ca. 3:1.000. Das Risiko unter Rituximab war mit einer Inzidenz von 1:32.000 initial zunächst als gering eingestuft, reicht neueren Daten zufolge jedoch grunderkrankungsabhängig von ca. 2,5:100.000 bis 1:10.000. Aufgrund des hohen Risikos unter Natalizumab erfolgt vor Therapiebeginn oft eine Risikostratifizierung (Anti-JCV-Antikörper-Test) sowie engmaschige Kontrollen (cMRT) während der Therapie, sodass die PML früh erkannt wird und somit langsamer progredient scheint. Unter Rituximab wird sie aufgrund bisher fehlender standardisierter Überwachung und folglich späterer Detektion als rascher voranschreitend empfunden und ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mit subakuten, progredienten neurologischen Defiziten. Die Diagnosestellung erfolgt durch charakteristische MRT-Befunde sowie den Nachweis der JC-Virus-DNA im Liquor mittels PCR oder im Biopsat. Der folgende Fall beschreibt das Auftreten einer PML bei einer Patientin unter Rituximab-Therapie.

Fallvorstellung: Eine 75-jährige Patientin mit Rituximab-Therapie bei Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis und V.a. Sklerodermie stellte sich mit seit etwa einem Jahr bestehendem Schwankschwindel und Gangunsicherheit in der Notaufnahme vor. Innerhalb der letzten Wochen waren die Beschwerden zunehmend, sodass eine ambulante cMRT-Untersuchung erfolgte. Hier wurde der Verdacht auf einen subakuten lakunären Infarkt im linken Marklager geäußert und eine stationäre Abklärung initiiert. Klinisch zeigte sich bei Aufnahme eine anamnestisch langsam progrediente Schwäche des rechten Beins mit Gangstörung. Es erfolgte zunächst eine Schlaganfalldiagnostik. Nach interdisziplinärer Betrachtung der cMRT-Bildgebung war die Darstellung nicht typisch einem ischämischen Infarkt entsprechend, so dass weitere Diagnostik eingeleitet wurde. In einer weiteren cMRT-Darstellung fanden sich multiple bilaterale Veränderungen subkortikal und im Marklager, differenzialdiagnostisch sowohl vaskulärer als auch entzündlicher Genese. Die Liquordiagnostik zeigte eine entzündliche Konstellation mit Schrankenstörung. Eine initial eingeleitete antibiotische und antivirale Therapie erbrachte keine Symptombesserung und wurde im Verlauf bei negativen Erregerbefunden beendet. Bei bekannten autoimmunen und rheumatoiden chronischen Vorerkrankungen wurde im nächsten Schritt aufgrund einer möglichen zerebralen Manifestation probatorisch eine Cortisonstoßtherapie eingeleitet, ebenfalls ohne Besserungstendenz. Aufgrund der Vorbehandlung mit Rituximab wurde eine JC-Virus-PCR aus dem Liquor veranlasst, wobei in drei unabhängigen PCR-Analysen in einem Referenzlabor JC-Virus-DNA nachgewiesen werden konnte. In Zusammenschau von Klinik, Bildgebung und virologischem Befund wurde die Diagnose einer PML gestellt. Die Rituximab-Therapie wurde beendet, eine Plasmapherese konnte aufgrund der zeitlich bereits länger zurückliegenden letzten Rituximab-Gabe nicht durchgeführt werden. Weitere Therapiemöglichkeiten bestanden nicht. Es wurden rehabilitative Maßnahmen eingeleitet. Einige Monate später verstarb die Patientin an einem Status epilepticus.

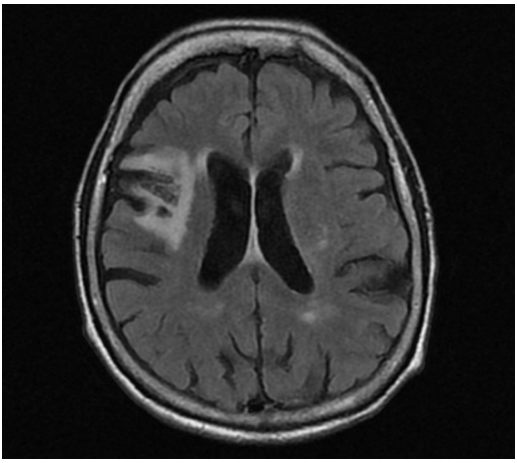


Abbildung 1: T2-Flair: Hyperintense Läsionen der weißen Substanz und der U-Fasern.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die PML stellt eine seltene, schwerwiegende Komplikation bei immunmodulierender Therapie dar. Die Diagnose kann aufgrund unspezifischer neurologischer Symptome und initial unklarer Bildgebung schwierig sein. Der vorliegende Fall verdeutlicht die Bedeutung einer frühzeitigen virologischen Diagnostik bei neurologischen Symptomen unter immunmodulierender Therapie. Auch wenn das Risiko unter Rituximab gering ist, muss diese mögliche Nebenwirkung aufgrund des zunehmenden klinischen Einsatzes über zahlreiche Fachdisziplinen hinweg stets bedacht werden. Bei unklaren subakuten fokal-neurologischen Defiziten unter Anti-CD20-Therapie sollte die Schwelle zur Liquor-PCR auf das JC-Virus niedrig sein. Außerdem sollte bei geplanter Rituximabtherapie eine Risikostratifizierung wie bei Natalizumab diskutiert werden.

DGN-WP-440

Ressourcenverbrauch und Krankheitskosten bei autoimmuner Enzephalitis: eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie

Thanos Tsaktanis[1], Niklas Keller[1], Dominique Bertram[2], Arnd Dörfler[3], Hajo M. Hamer[1], Stefan Schwab[1], Veit Rothhammer[1]

[1]University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department of Neurology, Erlangen, Germany, [2]Klinikum rechts der Isar, TUM Munich, Department of Neurology, Munich, Germany, [3]University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department of Neuroradiology, Erlangen, Germany

Hintergrund: Die autoimmune Enzephalitis (AE) verursacht einen erheblichen, bislang jedoch unzureichend quantifizierten Ressourcenverbrauch im Krankenhaus. Ziel dieser Studie war es, die direkten Krankenhauskosten der akuten AE-Versorgung zu schätzen und Faktoren zu identifizieren, die mit einer verlängerten Verweildauer (Length of Stay, LOS) assoziiert sind.

Ziele: Schätzung der direkten Krankenhauskosten der akuten AE-Versorgung und Identifikation von Faktoren, die mit einer verlängerten Verweildauer (LOS) assoziiert sind.

Fragestellung: Wie hoch sind die direkten Krankenhauskosten der akuten AE-Versorgung, und welche Faktoren sind mit einer verlängerten Verweildauer verbunden?

Methoden: Wir führten eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie bei Patienten mit einem Indexaufenthalt durch, der die Kriterien einer wahrscheinlichen oder gesicherten AE erfüllte (2011–2021). Die direkten Krankenhauskosten innerhalb eines Jahres nach dem Indexaufenthalt wurden aus Perspektive des Universitätsklinikums Erlangen (UKER) anhand standardisierter deutscher Einheitspreise (Preisjahr 2020) berechnet und auf beobachtete Normalstations-Tage, Intensivstationstage sowie neurologische ambulante Konsultationen angewendet. Zusammenhänge mit den Gesamtkosten wurden mittels univariabler OLS-Regression analysiert; Faktoren für eine verlängerte Verweildauer wurden durch Aktenanalyse identifiziert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 35 Patienten eingeschlossen (16 weiblich, 46 %; Medianalter 63 Jahre [IQR 42–73]; Zeitraum 2011–2021). ZNS-gerichtete Antikörper wurden bei 74 % nachgewiesen. Die mediane Verweildauer betrug 26 Tage (IQR 13–38), und 11 Patienten (31 %) benötigten eine intensivmedizinische Behandlung. Die medianen direkten Krankenhauskosten pro Patient im ersten Jahr betrugen 26.547 EUR (30.264 USD). Patienten mit Intensivstationsaufenthalt verursachten signifikant höhere Kosten als Patienten ohne Intensivbehandlung (69.822 EUR vs. 20.234 EUR pro Patient; $p<0{,}001$). Die Verweildauer, insbesondere die Dauer des Intensivaufenthalts, war ein wesentlicher Kostentreiber. Eine verzögerte Diagnosestellung, prolongierte Immuntherapie, unzureichendes Therapieansprechen, medizinische Komplikationen sowie die Aufnahme auf die Intensivstation waren mit einer verlängerten Verweildauer und höheren Kosten assoziiert. Die Kosten unterschieden sich nicht zwischen seropositiven und seronegativen Patienten, variierten jedoch je nach Antikörpersubtyp, wobei eine NMDA-Rezeptor-Positivität mit höheren Kosten assoziiert war.

Schlussfolgerungen: Die AE ist mit erheblichen direkten Krankenhauskosten verbunden, insbesondere bei Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung. Eine Optimierung diagnostischer Abläufe sowie ein frühzeitiger Beginn der Immuntherapie könnten die Verweildauer und den Ressourcenverbrauch reduzieren und gleichzeitig die klinischen Ergebnisse verbessern.

DGN-WP-450

Akut einsetzende Anti-GAD65-Antikörper assoziierte Autoimmune Limbische Enzephalitis

Noah Yakoub[1], Emeline Cordary[1], Jana Baum[1], Marius Jonas[1], Nico Melzer[1]
[1]*Universitätsklinik Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund: Die mit Antikörpern gegen die 65 ka Da Isoform de Glutamatdecarboxylase(GAD65)-assoziierte limbische Enzephalitis stellt eine seltene autoimmune ZNS-Erkrankung dar, die typischerweise einen subakuten bis chronischen Verlauf zeigt. Akute Verlaufsformen mit rascher Symptomprogression sind selten und diagnostisch herausfordernd.
Fallbericht: Eine 34-jährige Patientin wurde im März 2026 zur diagnostischen und therapeutischen Reevaluation aufgrund des Verdachts auf eine Autoimmune limbische Enzephalitis in unsere Klinik überwiesen. In der Vorgeschichte sind eine Hashimoto-Thyreoiditis und Migräne vorbekannt. Die Patientin berichtete über das akute Auftreten von Kopfschmerzen, Übelkeit und einmaligem Erbrechen, gefolgt von einer auffälligen Wesensveränderung und ausgeprägten kognitiven Defiziten, insbesondere einer erheblichen Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses binnen weniger Tage.
Darüber hinaus traten einzelne paroxysmale Episoden mit lateralisiertem Gänsehautphänomen sowie aufsteigendem epigastrischem Wärmegefühl auf, die mit fokalen vegetativen Anfällen mit erhaltenem Bewusstsein vereinbar waren. Bemerkenswert ist der plötzliche Beginn der Symptomatik, da die Patientin bis drei Wochen vor Auftreten der ersten Beschwerden uneingeschränkt in einer kognitiv anspruchsvollen akademischen Tätigkeit im 24-Stunden-Dienstsystem gearbeitet hatte. Nach einem familiären Todesfall trat eine Arbeitsunfähigkeit der Patientin ein. Eine ausführliche Fremdanamnese durch medizinisches Personal aus dem familiären Umfeld ergab keinerlei Hinweise auf kognitive Veränderungen oder Anfälle während dieser Zeit.
Diese Anamnese unterstreicht den abrupten Krankheitsbeginn aus zuvor unauffälligem Zustand. Die initiale Diagnostik in einer externen Klinik ergab eine beidseitige, rechtsbetonte temporomesiale T2/FLAIR Hyperintensität ohne Kontrastmittelaufnahme und ohne Diffusionsstörung im cMRT, einen temporoparietalen epilepsie-spezifischen Fokus im Ruhe-Wach-EEG sowie eine intrathekale IgG-Synthese mit liquor-spezifischen oligoklonalen Banden. Der Nachweis von GAD65-Antikörpern im Serum und Liquor mittels Immunoblot sowie eine unauffällige Tumorsuche (CT-Thorax/-Abdomen, Mammografie) ergaben keinen Anhalt für eine paraneoplastische Ätiologie. Bei Aufnahme in unserer Klinik zeigte sich ein unverändertes klinisches Bild.
Die erneute Liquordiagnostik ergab eine Pleozytose (12 Zellen/µl) bei fortbestehender intrathekaler IgG-Synthese und liquor-spezifischen OKB. Der GAD65-Antikörpernachweis im Liquor und Serum wurde mittels gewebe- und zell-basiertem Assay bestätigt. Weitere Untersuchungen ergaben erhöhte Anti-TPO- und Anti-Thyreoglobulin-Antikörper bei bekannter Hashimoto-Thyreoiditis. Typ 1 Diabetes-assoziierte Autoantikörper waren bis auf GAD65 negativ. Neuropsychologisch zeigte sich eine deutliche kognitive Beeinträchtigung (MoCA 20/30 Punkte) mit Defiziten in der Aufmerksams- und Exekutivfunktionen sowie dem verbalen und figuralen Gedächtnis. Das EEG in unserer Klinik war unauffällig.
Therapie und Verlauf: Extern erfolgte bereits eine Pulstherapie mit Methylprednisolon (5x1 g/Tag i.v.) mit anschließender oraler Erhaltungstherapie mit Prednisolon (100mg i.v.) sowie eine anfallssupprimierende Behandlung mit Levetiracetam (2x2000 mg/Tag p.o.) und Lacosamid (2x200 mg/Tag p.o.). Aufgrund der anhaltenden Krankheitsaktivität und raschen Progression wurde in unserer Klinik eine Eskalation mittels Plasmapherese (7 Zyklen) durchgeführt. Im Verlauf trat einmalig eine weitere epigastrische Aura mit pilomotorischem Anfall auf, woraufhin die anfallssupprimierende Therapie angepasst wurde. Zur langfristigen Immuntherapie ist eine Induktionsbehandlung mit Rituximab (2x1000mg/Tag i.v. an Tag 1 und 15) vorgesehen und anschließender halbjährlicher Wiederholung, eine ergänzende Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen wird im Verlauf erwogen.
Schlussfolgerungen: : Der vorliegende Fall unterstreicht die Möglichkeit eines eines akut einsetzenden Verlaufs mit primär unspezifischer klinischer Symptomatik bei Anti-GAD65-assoziierter Limbischer Enzephalitis, der von der typischerweise subakuten Präsentation abweichen kann. Bei rascher klinischer Progression sollte frühzeitig eine Eskalationstherapie, insbesondere mittels Plasmapherese, in Erwägung gezogen werden, da das das gleichzeitige Vorliegen von

Antikörpern gegen Oberflächenantigen (insbesondere den GABAB Rezeptor) nicht ausgeschlossen werden kann (A Boronat, 2011). Zudem zeigt der Fall die Relevanz eines umfassenden Screenings auf assoziierte Autoimmunerkrankungen, insbesondere Hashimoto-Thyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1

Literaturverzeichnis:

A Boronat, L. S. (1. März 2011). VonPubMed:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357831/ abgerufen 06.04.2026

DGN-WP-460

Die subkutane Verabreichung von Rituximab bei neurologischen Autoimmunerkrankungen

Clarissa Zappe[1], Katrin Giglhuber[1], Alix Bertrand[1], Achim Berthele[1]
[1]TUM Universitätsklinikum, Neurologie, München, Deutschland

Hintergrund: Rituximab wird zur Therapie vieler neurologischer Autoimmunerkrankungen im off-label Use eingesetzt, darunter bei der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), den Autoimmunenzephalitiden, der Myasthenia gravis und der Multiple Sklerose (MS). Es wird in der Regel intravenös (i.v.) verabreicht, und die meisten Studien zu Rituximab bei neurologischen Erkrankungen basieren auf diesem Applikationsweg. Die i.v.-Applikation ist jedoch in Bezug auf Personal und Infrastruktur ressourcenintensiv und kann für Patient*innen belastend sein. Für viele Antikörpertherapien wurden in jüngster Zeit subkutane (s.c.) Verabreichungswege entwickelt. In der Onkologie wird Rituximab subkutan eingesetzt und zeigt bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen keine pharmakokinetische Unterlegenheit sowie ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie die intravenöse Verabreichung. Bei neurologischen Erkrankungen ist die subkutane Verabreichung von Rituximab noch nicht etabliert.

Ziele und Fragestellung: Beschreibung der Durchführbarkeit, Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit Rituximab s.c. bei Patient*innen mit neurologischen Autoimmunerkrankungen und Kontraindikationen für eine fortgesetzte intravenöse Applikation.

Methoden: Patient*innen mit stabiler Erkrankung unter intravenösem Rituximab, bei denen Gründe für einen Wechsel der Applikationsform vorliegen, wird subkutanes Rituximab in einer Dosis von 1400 mg alle 6 Monate angeboten. Als Prämedikation werden 30 Minuten vor der Injektion Paracetamol, Dexamethason (20 mg p.o.) und Desloratadin verabreicht. Die Patient*innen werden nach der subkutanen Gabe von Rituximab eine Stunde lang beobachtet. Die B-Zellen werden ab dem dritten Monat monatlich im peripheren Blut gemessen und die Gesamt-Immunglobulinspiegel alle sechs Monate bestimmt. Klinische Untersuchungen werden mindestens zweimal jährlich nach Standardverfahren durchgeführt. cMRT-Verlaufskontrollen finden jährlich statt.

Ergebnisse: Bislang wurden zehn Patient*innen auf subkutanes Rituximab umgestellt, davon sechs mit MS, zwei mit NMOSD, eine*r mit autoimmuner Cerebellitis und eine*r mit Myasthenia gravis (6 Frauen, 4 Männer; medianes Alter 60 Jahre, [Spannweite 36–84], mittlere Beobachtungszeit 11 Monate, [Spannweite 7–13]). Alle hatten zuvor mindestens drei Zyklen (à 6 Monate) intravenösen Rituximabs erhalten. Gründe für den Wechsel waren eine schwere Behinderung mit Schwierigkeiten bei langem Sitzen und/oder ein schlechter Venenstatus.

Es traten keine systemischen Injektionsreaktionen auf; eine lokale Rötung an der Injektionsstelle wurde bei ca.der Hälfte der Patient*innen beobachtet. Die B-Zellen waren zu allen gemessenen Zeitpunkten vollständig depletiert. Klinisch blieben die Patient*innen stabil. Die Patientenzufriedenheit ist gut - insbesondere die kürzere Behandlungsdauer wird sehr geschätzt. Alle Patient*innen bevorzugten die subkutane gegenüber der intravenösen Weiterbehandlung; neun Patient*innen erhielten eine zweite, fünf Patient*innen bereits eine dritte subkutane Dosis.

Schlussfolgerungen: Die subkutane Verabreichung von Rituximab stellt eine vielversprechende und gut verträgliche Option für die B-Zell-gerichtete Therapie bei neurologischen Autoimmunerkrankungen dar. Langzeitbeobachtungen und größere Kohorten sind erforderlich, um eine gegenüber der intravenösen Gabe nicht unterlegene Wirksamkeit zu bestätigen.

DGN-WP-467

Gliale Interaktionen und metabolische Kontrolle von Neuroinflammation und Neurodegeneration: Integration mikrobiomvermittelter Signale und therapeutischer Strategien

Veit Rothhammer[1,2], Julia Zissler[1], Anne Peter[1], Oliver Vandrey[1], Thanos Tsaktanis[1]
[1]Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland, [2]Deutsches Zentrum Immuntherapie, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Verständnis und Beeinflussung im Zentralnervensystem (ZNS) kompartmentalisiert ablaufender Krankheitsprozesse stellen weiterhin große Herausforderungen in der Neurologie dar. Gliale Zellen werden hierbei zunehmend als zentrale Regulatoren neuroinflammatorischer und -degenerativer Prozesse erkannt, indem sie zentrale Mechanismen mit peripheren immunologischen, mikrobiellen und metabolischen Signalen verbinden.
Ziele: Hier sollen aktuelle Konzepte glialer Interaktionen mit Fokus auf metabolische und mikrobiomabhängige Regulationsmechanismen sowie deren therapeutische Relevanz dargestellt und mit neuen Zielstrukturen verbunden werden.
Fragestellung: Welche glialen Targets sind bereits etabliert und welche glialen Interaktionsnetzwerke, insbesondere astrozytäre Stoffwechselprogramme und mikrobiomvermittelte Signale, stellen neue therapeutisch adressierbare Zielstrukturen dar?
Methoden: Darstellung etablierter Targets und Verknüpfung mit neuen experimentellen und translationalen Ansätzen aus in vivo Modellen der autoimmunen ZNS Entzündung unter spezieller Berücksichtigung mikrobieller Metabolite und astrozytären Stoffwechsels.
Ergebnisse: Gliale Interaktionsnetzwerke, insbesondere die Kommunikation zwischen Astrozyten und Mikroglia, sind zentrale Determinanten neuroinflammatorischer Prozesse und gewebsdegenerativer Mechanismen. Zentrale Signalwege, die diese Interaktionen steuern, stellen hierbei pharmakologisch adressierbare Targets wie die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) oder die Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) dar, die durch neue Zielstrukturen glialer membranabhängiger Interaktion sowie durch selektierte lösliche Faktoren ergänzt werden können.
In diesem Zusammenhang stellt auch das Darmmikrobiom einen übergeordneten Regulator glialer Funktionen dar: nach Depletion des gastrointestinalen Mikrobioms sind in astrozytären Funktionsanalysen insbesondere metabolische und oxidative Stressantworten vermehrt nachweisbar und funktionell relevant. So stellen mitochondriale Funktionen, insbesondere die durch UCP2 vermittelte metabolische Kontrolle der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, einen neuen integrativen Knotenpunkt dar, der inflammatorische Signalwege mit zellulären Stressantworten verknüpft, wie durch experimentelle Daten gezeigt werden kann. Bestimmte mikrobielle Lipidmetabolite modulieren hierbei direkt die Reaktivität und den Energiehaushalt von Astrozyten und beeinflussen dadurch maßgeblich die astrozytär-mikrogliale Interaktion und nachgeschaltete neuroinflammatorische Prozesse.
So identifizieren wir hier die Interaktionen zwischen mikrobiellen Lipidmediatoren und UCP2-abhängigen Signalwegen als neue potenzielle therapeutische Targets, die mikrobiomvermittelte Signale mit mitochondrialer astrozytärer Anpassung verknüpfen und so bestehende therapeutische Konzepte zur Beeinflussung ZNS-intrinsischer Mechanismen erweitern können.
Schlussfolgerungen: Die metabolische Reprogrammierung glialer Zellen stellt einen zentralen Mechanismus dar, über den periphere Signale in zentralnervöse Pathologie übersetzt werden. Die gezielte Beeinflussung glialer Interaktionsnetzwerke und metabolischer Signalwege, einschließlich BTK- und MAGL-abhängiger Mechanismen, eröffnet neue therapeutische Perspektiven für neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankungen.

DGN-WP-490

Vergleich von Therapiepersistenz und Verträglichkeit von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei neuroimmunologischen Erkrankungen: Eine Real-World-Kohortenstudie an 609 PatientInnen

Carla Elena Blum[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Sandra Nay[1], Lea Grote-Levi[1], Franz Felix Konen[1], Diana Ernst[2], Torsten Witte[2], Nora Möhn[1,3], Thomas Skripuletz[1]

[1]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Klinik für Rheumatologie & Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [3]Klinik für Neuroimmunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Azathioprin (AZA) und Mycophenolat-Mofetil (MMF) sind etablierte glukokortikoidsparende Immunsuppressiva in der Behandlung neuroimmunologischer Erkrankungen. Dennoch mangelt es an vergleichenden Real-World-Daten zur langfristigen Therapieadhärenz und Verträglichkeit über heterogene Krankheitsbilder hinweg, insbesondere hinsichtlich des Outcomes nach einem Therapiewechsel von AZA auf MMF.

Ziele: Vergleich der Langzeit-Therapiepersistenz und der Verträglichkeit von AZA und MMF bei PatientInnen mit autoimmunen neurologischen Erkrankungen in der klinischen Routine.

Fragestellung: Zeigen sich signifikante Unterschiede in der Therapiedauer, der Rate früher Therapieabbrüche und dem Nebenwirkungsprofil zwischen AZA und MMF, sowohl in der Initialtherapie als auch nach einem Therapiewechsel?

Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 609 PatientInnen (61 % weiblich) mit neuroimmunologischen Erkrankungen analysiert, welche sich in der Neurologie der medizinischen Hochschule Hannover in dem Zeitraum zwischen 2010 und 2020 vorgestellt haben. Primäre Endpunkte waren die Therapiedauer (TD), früher Therapieabbruch (< 3 Monate) sowie der Schweregrad unerwünschter Ereignisse gemäß der „Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE). Fälle in denen PatientInnen von AZA auf MMF wechselten, wurden in einer separaten Analyse ausgewertet.

Ergebnisse: AZA wurde signifikant häufiger als Erstlinientherapie eingesetzt (94 % vs. 6 %). Die Therapiepersistenz war unter MMF signifikant länger als unter AZA (Median 128 vs. 18 Monate; p = 0,018; Hazard Ratio 0,55). Ein früher Therapieabbruch trat bei 20 % der AZA-behandelten PatientInnen auf und war in 80 % der Fälle auf Unverträglichkeiten zurückzuführen; dabei war das weibliche Geschlecht mit einem höheren Risiko für ein frühes Therapieversagen assoziiert (p = 0,036).

Schwere Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) traten unter AZA häufiger auf als unter MMF (11 % vs. 3 %). Insgesamt wechselten 142 PatientInnen (25 %) von AZA auf MMF, primär aufgrund von Unverträglichkeiten (68 %). Nach dem Wechsel blieb die Therapiepersistenz mit einer medianen Dauer von 48 Monaten stabil, bei gleichzeitig selteneren schweren Nebenwirkungen (8%) im Vergleich zur Vortherapie (14% schwere Nebenwirkungen).

Schlussfolgerungen: MMF zeigt sowohl in der Initialtherapie als auch nach einem Wechsel von AZA eine überlegene Therapiepersistenz und ein günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu AZA. Diese Ergebnisse unterstützen den Einsatz von MMF als verlässliche Langzeitstrategie in der Neuroimmunologie und legen nahe, MMF im Behandlungsalgorithmus gegebenenfalls frühzeitiger zu berücksichtigen.

DGN-WP-491

Immunphänotypisierung bei immunvermittelten Neuropathien assoziiert mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Charakterisierung des Krankheitsverlaufs anhand des Biomarkers sNfL

Dimitrios Diamantis[1], Carolin Tennhoff[1], Jana Dergham[1], Dilara Köz[1], Ralf Gold[1], Kalliopi Pitarokoili[1], Melissa Sgodzai[1], Rafael Klimas[1]

[1]Klinik für Neurologie am St. Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine Krankheit des peripheren Nervensystems, die durch eine fehlgeleitete Immunantwort zu einer Demyelinisierung der Nerven führt. 10% bis 30% der CIDP-Fälle sind mit einer MGUS assoziiert. MGUS ist eine hämatologische Erkrankung mit breitem immunologischem Spektrum. Die immunologischen Unterschiede zwischen CIDP-Patient*innen mit und ohne MGUS bleiben relativ unerforscht. Neben der hohen immunologischen Komplexität stellt auch die niedrige Prävalenz der CIDP sowie der MGUS eine Herausforderung in der Erforschung geeigneter Therapien dar. Parallel sind Biomarker, wie die Neurofilament Leichtketten aufgrund ihres Potenzials zur Bestimmung axonaler Schädigungen von wachsendem Interesse.

Ziele: Im Fokus steht die Analyse der immunphänotypischen Unterschiede zwischen der MGUS-assoziierten-CIDP und der nicht-MGUS-CIDP sowie neurodegenerative Unterschiede gemessen mit dem Biomarker sNfL.

Fragestellung: 1. Welche Differenzierungen bei den Immunzellphänotypen kommen bei der MGUS-CIDP im Vergleich zur non–MGUS-CIDP vor?

2. Wie unterscheiden sich die Lymphozytenpopulationen in den unterschiedlichen MGUS-Subtypen?

3. Wie entwickelt sich sNfL im longitudinalen Verlauf der Subgruppen?

Methoden: Eingeschlossen wurden Patient*innen des INHIBIT-Registers mit einer MGUS-CIDP Diagnose sowie eine alters- und geschlechtsgematchte CIDP-Vergleichsgruppe. Neben dem Alter und Geschlecht wurden auch die Erkrankungsdauer sowie der Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Overall Disability Sum Score (INCAT-ODSS) erhoben. Es erfolgte bei Einschluss die Isolation von Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) aus EDTA-Blut i.S.e. Querschnittsanalyse und anschließend eine Durchflusszytometrie mit den folgenden Oberflächenmarkern:

- Unswitched memory B-cells: CD19+/CD27+/IgD+
- Switched memory B-cells: CD19+/CD27+/IgD-
- Naive B-cells: CD19+/CD27-/IgD+

Zusätzlich erfolgte eine retro- und prospektive Messung von sNfL mit dem Simoa NF-light Kit von Quanterix.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 71 Patient*innen eingeschlossen. Von diesen Patient*innen wiesen 9 eine anti-MAG-Neuropathieund 19 eine MGUS-CIDP vom IgG- (n=8) oder IgM-Typ (n=6) auf. Der Kontrollgruppe gehörten 43 alters- und geschlechtsgematchte Patient*innen mit typischer CIDP (n=22), DADS (n=11) oder MADSAM (n=4) an. In der folgenden Auswertung wurde auf die switched memory B-Zellen in MGUS Patient*innen ohne anti-MAG-Neuropathie fokussiert, die weitere Auswertung folgt. Die B-Zell Signatur zwischen MGUS- (28,63%) und nicht-MGUS-Patient*innen (14,34%) zeigte einen signifikant erhöhten lymphozytären Anteil an switched Gedächtnis B-Zellen in der MGUS-Kohorte (p=0,0324). Die Anzahl der switched Gedächtnis B-Zellen waren bei IgM-MGUS (53,67 Zellen/µl) signifikant erhört im Vergleich zu IgG-MGUS (21,89 Zellen/µl) mit p=0,0401). Switched memory B Zellen durchlaufen nach Antigenkontakt eine Keimzentrumsreaktion und einen Klassenwechsel. T-Zellen sind im Rahmen der Antigenpräsentation deren Differenzierung stark beteiligt. 66,6% der mit Rituximab behandelten Patient*innen (n=12) wiesen einen negativen sNfL-Wert auf. Unter Therapie mit intravenösen Immunglobulinen konnten bei 28,6% der Therapierten (n=7) negative sNfL-Werte beobachtet werden.

Schlussfolgerungen: Die Gedächtniszell-Zunahme bestätigt die Annahme, dass MGUS-CIDP eine von B-Zellen geleitete Autoimmunerkrankung ist. Anhand der Ergebnisse zeigt die IgM-MGUS-Kohorte eine stärkere Dysregulation der B-Zell-Population, was mit dem klinischen Alltag vereinbar ist. Genauer ist die IgM-MGUS im Vergleich zum IgG-Typ behandlungsresistenter. Die weiteren retro- und prospektiven sNFL-Messungen sind bereits in Arbeit und werden sich innerhalb der nächsten 6 Monaten vervollständigen.

DGN-WP-499

Divergierende immunologische und neurotrophe Antworten auf CD20-Depletion bei schubförmiger und progredienter Multipler Sklerose

Gudrun M. Körner[1], Thiemo Möllenkamp[2], Konstantin F. Jendretzky[3], Julian Kretschmer[3], Anna Christina Saparilla Pietschmann[3], Siemer Janna[3], Jarle von Hörsten[3], Franz Felix Konen[3], Philipp Schwenkenbecher[3], Martin Hümmert[4], Franziska Bachhuber[5], Hayrettin Tumani[5], Roland Jacobs[6], Thomas Skripuletz[3], Stefan Gingele[3]

[1]Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz, [2]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, Klinikum Agnes Karll Laatzen / Klinikum Region Hannover, Laatzen, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland, [6]Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Ziel/ Fragestellung: Untersuchung der Unterschiede der Serumprofile von Zytokinen und neurotrophen Faktoren bei Patient:innen mit Schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) und Primär Progredienter Multipler Sklerose (PPMS) vor sowie unter einer sechsmonatigen Therapie mit Ocrelizumab.

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit unterschiedlichen Verlaufsformen, insbesondere der schubförmigen MS (RMS) und der primär progredienten MS (PPMS), die sich sowohl im klinischen Verlauf als auch in ihrer Immunpathologie unterscheiden.

Der gegen CD20 gerichtete monoklonale Antikörper Ocrelizumab ist sowohl für die Behandlung der RMS als auch der PPMS zugelassen. Während die Wirkung von Ocrelizumab auf B-Zellen gut beschrieben ist, liegen bislang nur begrenzte Daten zu den Auswirkungen auf zirkulierende Zytokine und neurotrophe Faktoren vor. Insbesondere ist unklar, inwieweit sich immunologische und neurotrophe Veränderungen unter der Therapie zwischen RMS und PPMS unterscheiden.

Methoden: In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden 84 Patient:innen mit Multipler Sklerose eingeschlossen, darunter 57 Patient:innen mit RMS und 27 Patient:innen mit PPMS. Über einen Zeitraum von sechs Monaten unter Ocrelizumab-Therapie wurden Krankheitsaktivität sowie Serumprofile von Zytokinen und neurotrophen Faktoren untersucht.

Ergebnisse: Bereits vor Therapiebeginn zeigten sich unterschiedliche Zytokinprofile zwischen RMS und PPMS. Bei Patient:innen mit RMS fanden sich höhere Konzentrationen mehrerer proinflammatorischer Zytokine und Chemokine im Vergleich zu Patient:innen mit PPMS (CCL20, CCL4, CXCL1, CXCL5, CXCL9). Im Gegensatz dazu zeigten IL-18 and IL-23 niedrigere Level in Patient:innen mit RMS verglichen mit PPMS Patient:innen. Unter der Therapie mit Ocrelizumab waren diese Unterschiede zwischen den beiden Verlaufsformen teilweise abgeschwächt. Bei RMS Patient:innen zeigte sich insbesondere eine signifikante Modulation Th1-assoziierter Chemokine, sowie ein Anstieg des brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In RMS Patient:innen zeigten die Chemokine CCL2 und die CXCR3 Liganden CXCL9, CXCL10 und CXCL11 signifikante Veränderungen 6 Monate nach erstmaliger Ocrelizumab Therapie. So fand sich CXCL9 reduziert von 79.79 (SE 67.78–91.81) pg/ml vor erstmaliger Ocrelizumab Applikation auf 63.09 (54.81–71.37) pg/ml nach 6 Monaten ($p = 0.02$, $n = 27$), und CXCL11 zeigte eine leichtgradige Reduktion von 2.27 (1.94–2.6) pg/ml zu Beginn auf 1.69 (1.53–1.85) pg/ml 6 Monate nach Therapieerstgabe ($p = 0.04$, $n = 27$).

Dagegen fand sich eine signifikante Erhöhung von CCL2 (vor Therapie 124.97 (108.67–141.24), nach 6 Monaten 191.52 (171.37–211.67) pg/ml; $p = 0.001$, $n = 57$) und CXCL10 (vor Therapie 20.55 (18.3–22.97) nach 6 Monaten 24.78 (21.82–27.74) pg/ml); $p = 0.04$, $n = 27$). Demgegenüber blieben die Zytokinprofile bei Patient:innen mit PPMS unter der Therapie weitgehend stabil.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse sprechen für unterschiedliche immunologische Mechanismen bei RMS und PPMS. Während bei RMS eine ausgeprägtere zytokingetriebene Pathologie vorzuliegen scheint, zeigen sich unter Ocrelizumab auch deutlichere immunmodulatorische Effekte als bei PPMS. Dies unterstreicht die unterschiedlichen pathophysiologischen Grundlagen beider Verlaufsformen.

DGN-WP-507

Erfolgreiche Therapie mit dem bispezifischen T-Zell-Engager Teclistamab bei einem Patienten mit therapierefraktärem CANDA-Syndrom (Chronische Ataktische Neuropathie mit Anti-Disialosyl-Antikörpern)

Mihai Ceanga[1], Jonathan Wickel[1], Nikolai von Stackelberg[1], Benjamin Vlad[1], Christian Geis[1]
[1]*Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland*

Hintergrund: Das CANDA-Syndrom (Chronische Ataktische Neuropathie mit Anti-Disialosyl-Antikörpern) ist eine seltene, chronische, immunvermittelte Myelinopathie der peripheren Nerven (CIPNM) mit einem schweren und progredienten Verlauf. Etablierte Immuntherapien wie intravenöse Immunglobuline (IVIG) oder Rituximab führen häufig nur zu einem unvollständigen Ansprechen. Teclistamab ist ein gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichteter bispezifischer T-Zell-Engager, der beim rezidivierten und therapierefraktären Multiplen Myelom zugelassen ist. In Einzelfallberichten wurde bei rheumatologischen Erkrankungen eine Wirksamkeit von Teclistamab beschrieben.
Ziele: Prüfung eines Ansprechens auf eine Teclistamab-Therapie bei einem Patienten mit therapierefraktärem CANDA-Syndrom im Rahmen eines individuellen Heilversuchs. Die Diagnose wurde anhand eines sensibel-ataktisch-betonten Polyneuropathie-Syndroms mit elektrophysiologischen Demyelinisierungszeichen, nervensonographisch multifokalen Nervenschwellungen sowie Nachweis von IgM-Paraprotein und Disyalosyl- (GD1b, GT1b und GQ1b) IgM-Autoantikörpern gestellt. Vorangegangene Immuntherapien, incl. Steroide, IVIG, Rituximab, Methotrexat, Leflunomid, Adalimumab und Baricitinib (letztere aufgrund einer rheumatoiden Arthritis als Komorbidität) führten zu keiner ausreichenden Stabilisierung.
Methoden: Einzelfallbericht eines 57-jährigen Patienten mit progredientem therapierefraktärem CANDA-Syndrom, der mit 4 Subkutaninjektionen Teclistamab (2 Step-Up-Dosen, 2 Erhaltungsdosen) im Rahmen eines individuellen Heilversuches behandelt wurde. Die Wirksamkeit wurde klinisch (maximale Gehstrecke, INCAT- und SARA-Score), elektrophysiologisch, nervensonographisch und durch Selbsteinschätzung (I-RODS) bestimmt. Die Sicherheit der Behandlung wurde mittels klinischer und paraklinischer Kriterien kontrolliert. Das Follow-Up umfasste 2 Monate.
Ergebnisse: Die Behandlung mit Teclistamab wurde gut vertragen und führte zu einer schnellen klinischen Besserung. Es traten keine anhaltenden Komplikationen oder Infektionen auf. Die maximale Gehstrecke besserte sich von 23m (Baseline) auf 320m bereits 2 Monate nach Beginn der Behandlung. Weitere klinische Scores waren ebenfalls gebessert (SARA-Score von 16,5 auf 8,5 Punkte; INCAT-Score von 6 auf 5 Punkte), ebenso gab der Patient eine subjektive Besserung an (I-RODS von 17 auf 33 Punkte).
Elektrophysiologisch bestand eine Besserung der Demyelinisierungsparameter in mehreren Nerven (z.B. F-Wellen-Latenz des N. ulnaris links von 42 auf 37ms), und auch nervensonographisch zeigte sich eine Befundbesserung. Darüber hinaus kam es auch zu einem Rückgang der Rheumafaktoren und Fehlen rheumatologischer Beschwerden, sodass die rheumatologische Therapie beendet wurde.
Schlussfolgerungen: Die Therapie mit Teclistamab bei einem schwer betroffenen Patienten mit CANDA-Syndrom war effektiv und sicher. Multiple Vortherapien, u.a. mit Rituximab, hatten zu keiner anhaltenden Stabilisierung geführt. Angesichts der oft schweren Beeinträchtigung von Patienten mit CANDA-Syndrom und des limitierten Erfolgs der derzeitigen Behandlungskonzepte stellt die Therapie mit Teclistamab als bispezifischem Antikörper eine vielversprechende Therapieoption dar und sollte in kontrollierten Studien geprüft werden.

DGN-WP-511

Langzeitwirksamkeit und Stabilität der subkutanen Immunglobulintherapie bei CIDP: 5-Jahres-Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie an 178 PatientInnen

Konstantin F. Jendretzky[1], Stefan Gingele[1], Felix Kohle[2], Noah Tjiang[2], Jana Dergham[3], Filippos Batzios[1], Franz Felix Konen[1], Sina Basta[1], Sandra Nay[1], Lea Grote-Levi[1], Hannah Preßler[4], Jeremias Motte[3], Fabian Klostermann[4], Ralf Gold[3], Aiden Haghikia[1], Frauke Stascheit[4], Rafael Klimas[3], Kalliopi Pitarokoili[3], Thomas Skripuletz[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland, [3]Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital Bochum, Bochum, Deutschland, [4]Charité- Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Seit der Zulassung der subkutanen Immunglobuline (SCIG) für die Erhaltungstherapie der chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) im Jahr 2018 liegen zunehmend Daten zur Kurz- und Mittelfristwirksamkeit vor. Prospektive Real-World-Daten über einen Langzeitverlauf von 5 Jahren, welche die klinische Stabilität und funktionelle Parameter detailliert abbilden, sind jedoch weiterhin begrenzt verfügbar.
Ziele: Evaluation der klinischen Langzeitstabilität, Mobilität und Kraft bei PatientInnen mit CIDP unter kontinuierlicher SCIG-Therapie über einen Zeitraum von 60 Monaten.
Fragestellung: Gewährleistet die Umstellung von intravenösen (IVIG) auf SCIG eine über 5 Jahre stabile Kontrolle der Krankheitssymptomatik und funktionellen Kapazität?
Methoden: In dieser prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie (4 Zentren) wurden 178 PatientInnen) eingeschlossen, die von IVIG auf eine äquivalente wöchentliche SCIG-Dosis umgestellt wurden. Erhoben wurden klinische Parameter bei der Umstellung (Baseline) sowie im longitudinalen Verlauf bis zu 60 Monate: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Score, MRC-Summenscore (Muskelkraft), Griffkraft (Vigorimetrie), Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS), sowie Mobilitätsparameter (25-Foot Walk Test und 100m Walking Test).
Ergebnisse: In einer ersten explorativen Analyse der multizentrischen Daten lag das mediane Alter der PatientInnen bei 59 Jahren, wobei 30 % der Kohorte weiblich waren. Zu Beginn der Umstellung auf SCIG (Baseline) zeigten die PatientInnen eine moderate funktionelle Beeinträchtigung (Median: INCAT-Score 3; MRC-Summenscore 75/80; I-RODS 40; Griffkraft 73 kPa). In der longitudinalen Betrachtung deutet sich für die PatientInnen, die über den gesamten Zeitraum unter Therapie verblieben, eine klinische Stabilität an. Für den Parameter der Griffkraft (Vigorimetrie) ergab der Vergleich zwischen Baseline und dem 60-Monats-Zeitpunkt keinen Hinweis auf eine signifikante Verschlechterung (adjusted p-value: 0,3710). Auch das übergeordnete statistische Modell über alle Zeitpunkte hinweg scheint eine weitgehende Stabilität der Werte nahezulegen (p = 0,1521). Weitere Analysen, insbesondere zu longitudinalen Veränderungen weiterer funktioneller Parameter sowie zum Einfluss von Drop-out und Therapiepersistenz, sind Gegenstand laufender Auswertungen und werden im Rahmen des Kongresses vorgestellt.
Schlussfolgerungen: Diese ersten explorativen Langzeitdaten lassen darauf schließen, dass die SCIG-Therapie bei PatientInnen, die auf der Behandlung verbleiben, auch über einen Zeitraum von fünf Jahren eine stabile Kontrolle der Krankheitssymptomatik ermöglichen kann. Dies spricht dafür, dass die SCIG-Gabe für eine geeignete Patientengruppe eine verlässliche und effektive Langzeitstrategie darstellt, die auch nach mehreren Jahren keine klinisch relevante Abnahme der Wirksamkeit in Bezug auf Kraft und motorische Funktion zeigt.

DGN-WP-514

Nachweis, Anreicherung und Charakterisierung natürlich vorkommender α-Synuclein-spezifischer IgA-Autoantikörper aus der olfaktorischen Mukosa

Maren Rebekka Stevka[1], Melissa Ix[1], Tobias Tertel[2], Eric Deuß[3], Richard Dodel[1], Alexander Ross[1]
[1]Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Lehrstuhl für Geriatrie, Therapieforschung Neurologie-Geriatrie, Essen, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Essen, Transfusionsmedizin, Essen, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (PD) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit, ihre Bedeutung nimmt im Zuge des demografischen Wandels weiter zu. Sie zählt zu den α-Synucleinopathien, die durch Aggregation von fehlgefaltetem α-Synuclein (α-Syn) gekennzeichnet sind. Die initialen Mechanismen dieser Aggregationsprozesse sind bislang unzureichend verstanden. Derzeit beruht die Diagnose vorrangig auf klinischen Symptomen, welche sich erst nach fortgeschrittener Neurodegeneration manifestieren.
Natürlich vorkommende Antikörper gegen α-Syn konnten bereits im peripheren Blut nachgewiesen werden und könnten zur Modulation pathologischer Aggregationsprozesse beitragen. Bereits vor Auftreten motorischer Symptome entwickeln Betroffene häufig ein vermindertes Riechvermögen, das mit frühen α-Syn-Aggregaten im olfaktorischen System, insbesondere im Bulbus olfactorius, assoziiert ist.
Die olfaktorische Mukosa (OM) fungiert dabei als leicht zugängliche Schnittstelle zwischen Umwelt und zentralem Nervensystem, da sie als neuroepitheliales Gewebe der Nasenhöhle olfaktorische Rezeptorneurone beherbergt. In der OM ist sekretorisches Immunglobulin A (sIgA) ein wesentlicher Bestandteil der lokalen Immunabwehr. Die Analyse von mukosalem sIgA bietet daher einen vielversprechenden Ansatz zur Untersuchung pathophysiologischer Immunprozesse und könnte zur Etablierung früher diagnostischer Biomarker beitragen.
Ziele und Fragestellung: Ziel dieser Arbeit ist es, sIgA aus der OM zu isolieren und funktionell gegenüber α-Syn zu charakterisieren. Mittels Epitope Mapping sollen spezifische Bindungsdomänen identifiziert und durch Oberflächenplasmonresonanz (SPR) biophysikalische Bindungseigenschaften untersucht werden. Dadurch könnten Einblicke in frühe krankheitsassoziierte Immunprozesse gewonnen und potenzielle diagnostische Ansätze aufgezeigt werden.
Methoden: OM-Proben wurden von gesunden Kontrollen und PD-Patienten mittels Nasenabstrich entnommen. Die Proteinzusammensetzung der OM-Proben wurde mittels SDS-PAGE untersucht und das Vorhandensein von IgA durch Western Blot verifiziert. Anschließend erfolgte die Fraktionierung der Proben via Größenausschlusschromatographie (SEC). Fraktionen mit IgA wurden mittels Dot Blot identifiziert und für weitere Analysen ausgewählt. Epitope Mapping und SPR sind zur funktionellen Charakterisierung der Antikörper vorgesehen.
Ergebnisse: In den OM-Proben konnten mittels SDS-PAGE Proteinbanden nachgewiesen werden, die mit der erwarteten Größe von sIgA-Bestandteilen vereinbar sind. Das Vorhandensein von IgA wurde durch Western Blot bestätigt. Im Rahmen der SEC zeigte sich ein reproduzierbarer Peak, der mit dem Signal einer sIgA-Positivkontrolle übereinstimmt. Die korrespondierenden Fraktionen wiesen im Dot Blot die höchste Fluoreszenz auf, was auf eine Anreicherung von sIgA in diesen Fraktionen hinweist.
Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sIgA aus der OM zuverlässig gewonnen und isoliert werden kann. Dies bildet eine wichtige Grundlage für die funktionelle Charakterisierung der Antikörper gegenüber α-Syn. Der Ansatz unterstreicht das Potenzial der OM als leicht zugängliche Quelle mukosaler Antikörper. Die Analyse dieser Antikörper könnte neue Einblicke in krankheitsassoziierte Immunprozesse ermöglichen und potenziell zur Etablierung früher diagnostischer Biomarker beitragen.

DGN-WP-518

Fallbericht: Behandlung einer therapierefraktären Anti-MAG-Neuropathie mit dem bispezifischen T-Zell-Engager Teclistamab

Jonathan Wickel[1], Mihai Ceanga[1], Nikolai von Stackelberg[1], Benjamin Vlad[1], Christian Geis[1]
[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Chronische immunvermittelte, periphere Neuropathien (CIPNM), welche durch IgM-Paraproteine oder Antikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG) verursacht werden, sind gekennzeichnet durch alltagsrelevante Beeinträchtigungen und einen progredienten Krankheitsverlauf. Die etablierten Immuntherapien, inklusive B-Zell-Depletion mit Rituximab, gehen oft mit einem schlechten Ansprechen einher.
Zur Behandlung onkologischer Erkrankungen werden Immuntherapien, basierend auf der Rekrutierung endogener T-Zellen, regelhaft und erfolgreich eingesetzt. Eine effektive, nebenwirkungsarme und kostengünstige Methode sind hierbei die bispezifischen T-Zell-Engager (BiTE). Der BiTE Teclistamab, welcher für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen ist, depletiert effektiv B-Zell-Reifungsantigen (BCMA)-positive B-Zellen im Spätstadium sowie Plasmazellen durch die Rekrutierung von CD3-positiven T-Zellen. Im Kontext rheumatologischer Erkrankungen konnte bereits ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial zur Behandlung autoimmuner Erkrankungen nachgewiesen werden.
Ziele: Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Teclistamb-Therapie bei einem therapierefraktären Patienten mit Anti-MAG-Neuropathie im Rahmen eines *off-label use* durch Erfassung klinischer, laborchemischer, elektroneurographischer und nervensonographischer Daten.
Methoden: Einzelfallbericht eines 58-jährigen Patienten mit therapierefraktärer Anti-MAG-Antikörper vermittelter Neuropathie, welcher im Rahmen eines *off label* use mit Teclistamab behandelt wurde. Der Patient litt unter einer mehrjährigen, progredienten Gangstörung, welche ohne positives Ansprechen auf Immuntherapien, inklusive Rituximab, verblieb. Die Therapie mit Teclistamab erfolgte mittels 4 subkutaner Injektionen (2 Step-Up-Dosen, 2 Erhaltungsdosen).
Es erfolgte die Erfassung klinischer (Zeit für 200m-Gehstrecke, Handkraft und Neuropathie-Scores, z.B. INCAT-Score und I-RODS) und paraklinischer (Labor, Elektroneurographie, Nervensonographie) Parameter zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasst aktuell 2 Monate.
Ergebnisse: Die Behandlung mit Teclistamab wurde von dem Patienten insgesamt gut vertragen und führte im kurzen zeitlichen Intervall zu einem positiven Ansprechen. Klinisch besserte sich die Gehgeschwindigkeit einer 200m-Gehstrecke anhaltend um ca. 15% von 92s (Baseline) auf 78s bereits 2 Monate nach Beginn der Behandlung. Laborchemisch zeigte sich eine vollständige Depletion der CD19-positiven B-Zellen und nach ca. 6 Wochen bereits eine vollständige Regredienz des Extragradienten. Zudem waren die MAG-Autoantikörper nicht mehr nachweisbar.
Die Therapie wurde komplikationslos vertragen. Im Rahmen der Erstgabe präsentierte sich ein leichtes Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) Grad 1. Es traten keine anhaltenden Komplikationen oder Infektionen auf.
Schlussfolgerungen: Dieser Bericht zeigt das therapeutische Potenzial von Teclistamab im Fall einer therapierefraktären Anti-MAG-Neuropathie auf. Klinisch und paraklinisch konnten die Wirksamkeit der Behandlung und ein vertretbares Sicherheitsprofil aufgezeigt werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen von Teclistamab bei der Behandlung neuroimmunologischer Erkrankungen im Rahmen kontrollierter Studien.

DGN-WP-542

Dropped-Head-Syndrom und Dysphagie unter Alectinib – Fallbericht einer schweren Myositis der Halsmuskulatur

Sophie Ludwig[1]
[1]*Brüderkrankenhaus Trier, Trier, Deutschland*

Hintergrund: Im Spannungsfeld zunehmender therapeutischer Möglichkeiten durch moderne Immuntherapien ist durch Einsatz entsprechender Substanzen und durch Verlängerung der Lebenserwartung in vielen Einsatzgebieten mit zunehmenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen. Alectinib ist ein hochselektiver Tyrosinkinaseinhibitor (ALK-Inhibitor), der zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms eingesetzt wird.
Ziele: Wir stellen den klinischen Fall einer schweren Myositis der Halsmuskulatur vor, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Alectinib bei Adenocarcinom der Lunge aufgetreten ist. Anhand einer Literaturrecherche erarbeiten wir den wahrscheinlichen Zusammenhang der Klinik mit der Primärerkrankung respektive mit der Tumortherapie, was hochrelevant für das weitere therapeutische Procedere ist.
Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen Klinik und Therapie, der einen Abbruch der bezogen auf die Primärdiagnose erfolgreichen Behandlung rechtfertigt bzw. erforderlich macht?
Methoden: Fallbeschreibung, Literaturrecherche
Ergebnisse: Ein 77jähriger Mann wird wegen Dysphagie, dropped-head Syndrom sowie ausgeprägten Schmerzen nuchal mit dem Verdacht auf eine Hirnstammpathologie oder eine neuromuskuläre Übertragungsstörung übernommen. 2 Monate zuvor hatte er Cortison erhalten bei einer verdächtigten Myositis, was inzwischen wieder ausgeschlichen wurde. Er bemerkt eine Schmerzzunahme, vermehrte Bronchialsekretproduktion und verschlechterte Schluckfunktion. Klinisch besteht eine Hypoglossusparese. Das Panel für Myositis-typische Auto-Antikörper ist negativ. Bei MR-tomographisch beschriebener periartikulärer Weichteilvermehrung unklarer Dignität entlang des linken Antlantodentalgelenkes erfolgt eine Sonographie mit Nachweis echoarm verhärteter und verkürzter gerader Halsmuskulatur, kein tumorsuspektes biopsierbares Gewebe. In der Lumbalpunktion besteht keine entzündliche Konstellation, keine Meningeosis carcinomatosa, kein Nachweis antineuronaler oder paraneoplastischer Antikörper. Erneut gegebenes Prednisolon führt zu einem Teilansprechen mit Schmerzreduktion und verbesserter Kopfhaltung und Kommunikationsfähigkeit bei jedoch verbleibender relevanter Schluckstörung, so dass eine PEG-Anlage erfolgt. Danach erfolgt ein Therapieversuch mit Immunglobulinen, ebenfalls mit leichter Verbesserung. Alectinib war bereits seit 3 Wochen pausiert mangels Schluckfähigkeit. In Absprache mit den onkologischen Betreuern blieb dies abgesetzt. Unter Immunmodulatoren sind Myositiden beschrieben, bei denen Acetylcholinrezeptor-r und Myositis- Antikörper negativ sind, die Kreatinkinase erhöht, konsistent ein sehr gutes Ansprechen auf Immunsuppression (Touat et al. 2018). Laut Fachinformation sind Myalgien unter Alectinib sehr häufig, gelegentlich schwergradig, sehr häufig mit CK-Erhöhung. In der Literatur werden in einer Metaanalyse unter ALK-Inhibioren in fast 100 % Adverse Events beschrieben, in über 20% Serious Adverse Events. Nach pulmonalen Ereignissen stellen zentralnervöse Ereignisse die zweithäufigste Entität dar (Hou Ha et al. 2019). Eine ähnlich imponierende Myositis der Halsmuskulatur unter Therapie mit Alectinib wurde beschrieben (Uruha et al 2020). Hier war die Symptomatik deutlich weniger schwer, umfassend auf Prednisolon ansprechend und ein Therapieabbruch nicht erforderlich. Inflammatorische Myopathien sind andererseits auch als paraneoplastisches Syndrom unter anderem bei Andenokarzinomen der Lunge beschrieben (Acciavatti et al. 2013), hier mit in der Regel deutlich schlechterem Ansprechen auf Immunsuppression und nekrotisierender Ausprägung. Eine andere Publikation (Andras et a. 2020) über 450 Myositis-Patienten stuft knapp 10% davon Cancer-assoziiert ein. Hierbei wurde bei 84% innerhalb eines Jahres die Tumorerkrankung diagnostiziert, meist duktale Mamma-Karzinome und Adenokarzinome der Lunge.
Schlussfolgerungen Die erfreulich zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten für verschiedenste Tumorentitäten durch verschiedene Immuntherapien erfordern eine umfassende Kenntnis und immer wieder aktualisierte Recherche von potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ein bedenkenloses Absetzen bei „möglicher" Nebenwirkung ist ebenso zu vermeiden wie ein bedenkenloses Fortsetzen aufgrund guter Wirksamkeit auf das primäre Therapieziel.

DGN-WP-557

Neuritogenic T cells form synapse-like contacts with Schwann cells to promote demyelination

Anne-Kathrin Mausberg[1], Kai C. Liebig[1], Sandra T. Hattenhauer[2], Bianca Eggert[1], Mike Hasenberg[3], Christoph Kleinschnitz[1], Fabian Szepanowski[1], Mark Stettner[1]

[1]Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bonn, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Essen, Imaging Center Essen, Essen, Deutschland

Objectives: The presence of macrophages and T lymphocytes in nerve biopsies is a hallmark of immune-mediated neuropathies, driving the clinical damage. While autoreactive T cells have long been implicated, the cellular dynamics of their interactions with Schwann cells (SC) remain incompletely understood. Here, we aim to examine the interaction between myelin-specific T cells and SCs by using various experimental approaches to investigate the possible immunologically relevant nature of this contact.

Methods: Myelin protein 2 (55-78) peptide specific T cells isolated from immunized Lewis rats after EAN (experimental autoimmune neuritis) induction were brought in proximity to myelinated co-cultures of murine dorsal root ganglia (DRG) sensory neurons and primary rat SCs and T cell dynamics were analyzed using advanced live-cell imaging and quantitative tracking. T cell / SC contact sites were identified, myelination was assessed and focused ion beam scanning electron microscopy (FIB/SEM) enabled tracing of T cell / SC contact in 3D at nanometer-scale resolution.

Results: Neuritogenic T cells reduced internode formation and altered myelin architecture in DRG co-cultures. They exhibited increased velocity, directed migration, and prolonged contact with myelinating SCs compared to non-neuritogenic T cells. Immunocytochemistry and super-resolution imaging revealed polarized clustering of CD3 at myelin contact sites. P2-specific T cells, but not OVA-specific controls, displayed antigen-dependent activation when co-cultured with myelinated SCs. Ultrastructural analyses demonstrated specific contact sites, with P2-specific T cells showing increased surface complexity and protrusion formation at SC interfaces.

Conclusions: Our findings identify neuritogenic T cells as direct initiators of SC driven demyelination. The morphological alterations of the T cell and its stable bond to the SC, activated binding site and functional aspects such as induction of demyelination indicate immunologically relevant interactions.

Furthermore, it elucidates the active participation of SCs in the immune-homeostasis in the peripheral nerve.

DGN-WP-559

IgG4 Assoziierte Pachymeningitis als wichtige Differentialdiagnose eines Meningeoms – Ein Fallbericht

Manuela Zanoletti[1], Christian Roth[1], Mareike Hagge[1]
[1]*Klinikum Kassel, Kassel, Deutschland*

Hintergrund: Lokalisierte Raumforderungen der Dura können unterschiedliche Ursachen haben, jedoch sind Meningeome am häufigsten und bildmorphologisch gut von anderen Erkrankungen zu unterscheiden. Die Ig4-assoziierte Pachymeningitis ist eine seltene entzündliche Erkrankung. Wir berichten über den Fall einer Ig4-assoziierten Pachymeningitis, welche initial als Meningeom eingeordnet wurde.

Fallvorstellung: Aufgrund von seit einem Jahr bestehenden Schmerzen im linken Kieferbereich erfolgte bei einem 63-jährigen Patienten ein cMRT, was eine rechtshemisphärische temporobasale Raumforderung dargestellte. Infolgedessen wurde der Patient elektiv unter dem Verdacht auf ein Meningeom von den Kollegen der Neurochirurgie aufgenommen und operiert. Histologisch zeigte sich jedoch kein Meningeom, sondern eine vaskularisierte mesenchymale Läsion mit lymphozytärer Infiltration sowie zahlreiche Plasmazellen.

Zur weiteren Abklärung wurde der Patient in unsere neurologische Abteilung verlegt. Postoperativ zeigte der Patient eine diskrete Hypästhesie der linken Gesichtshälfte und Kopfschmerzen. Das postoperative MRT ergab eine Duraverdickung mit Kontrastmittelaufnahme, ohne Hinweis auf aktive Entzündung oder Raumforderung.

Der Liquor war mit Ausnahme einer geringen Eiweißerhöhung unauffällig (normale Zellzahl, Oligoklonale Banden Typ 1). Der IgG4 Spiegel im Serum war normwertig. Histopathologisch konnte in der weiteren Begutachtung ein B-Zell-Lymphom differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Jedoch fanden sich in der Immunohistochemie mehrere IgG4 positive Plasmazellen, sodass eine IgG4-assoziierte hypertrophische Pachymeningitis diagnostiziert wurde.

Aufgrund fehlender relevanter neurologischer Defizite erfolgte zunächst keine immunmodulatorische Therapie. Ein Jahr nach Diagnosestellung stellte sich der Patient erneut bei uns vor. Klinisch zeigten sich außer der postoperativen Hypästhesie an der linken Gesichtshälfte keine neurologischen Defizite. Im cMRT war die Raumforderung der Meningen deutlich rückläufig.

Schlussfolgerungen: IgG4-assoziierte Erkrankungen sind durch das Eindringen von IgG4-produzierenden Plasmazellen und erhöhten IgG4-Spiegel charakterisiert. Das klinische Merkmal ist eine Schwellung eines oder mehrerer Organe. Unser Fall zeigt eindrücklich, dass bei lokalen Verdickungen der Dura auch an eine IgG4-assoziierte Pachymeningitis als mögliche Differentialdiagnose eines Meningeoms zu denken ist. Die Ig4 assoziierte Pachymeningitis ist eine seltene neuroimmunologische Erkrankung.

Bisher existieren nur wenige Fallbeschreibungen. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist durch Kopfschmerzen und Hirnnervenbeteiligung. In unserem Fall bestanden vor der operativen Versorgung lediglich linksseitige Kieferschmerzen und eine Hypästhesie der linken Gesichtshälfte. Die empfohlene Standardbehandlung ist eine Glucocorticoid-Therapie. Aufgrund der sehr geringen Defizite und fehlenden systemischen Beteiligung entschieden wir uns jedoch zunächst für ein abwartendes Verhalten.

Auch im Verlauf blieb der Patient beschwerdefrei. Eine MRT-Kontrolle zeigte lediglich postoperative Defizite, jedoch keinen Hinweis auf eine akute Krankheitsaktivität. Abschließend lässt sich festhalten, dass die Ig4-assoziierte Pachymeningitis eine sehr seltene Erkrankung ist und dadurch signifikante diagnostische Schwierigkeiten bestehen.

Darüber hinaus ist die Evidenz für die Effektivität der aktuellen Therapiestandards noch limitiert. Bei entsprechenden MRT- und Liquor-Befunden sollte an eine IgG4-assoziierte Pachymeningitis gedacht werden, damit eine frühe Diagnostik und Behandlung erfolgen kann. Der von uns geschilderte Fall zeigt jedoch auch, dass bei geringen Beschwerden eine Therapie nicht zwangsläufig notwendig ist.

DGN-WP-560

GDF-15 in der neurologischen Diagnostik: Altersabhängige Referenzbereiche für Serum und Liquor

Franziska Bachhuber[1], Paula Klassen[1], Önder Soylu[1], Victoria Hahn[1], Silke Schwarz[1], Hayrettin Tumani[1]
[1]*Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland*

Hintergrund: Der Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) ist ein Biomarker für zellulären Stress und mitochondriale Dysfunktion und gewinnt zunehmend an Bedeutung in der neurologischen Diagnostik. Im zentralen Nervensystem wird GDF-15 primär im Plexus choroideus exprimiert und in den Liquor sezerniert. Bei zellulärer Schädigung und inflammatorischen Prozessen tragen zusätzlich Neuronen, Astrozyten und Mikroglia zur Expression bei. Die klinische Aussagekraft ist jedoch durch eine limitierte Spezifität sowie eine ausgeprägte Altersabhängigkeit eingeschränkt. Standardisierte Referenzbereiche für Serum und Liquor, insbesondere unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, sind bislang nicht ausreichend etabliert.
Ziele: Ziel dieser Studie war es, altersabhängige Referenzbereiche für GDF-15 in Serum und Liquor zu etablieren, um eine verbesserte diagnostische Einordnung zu ermöglichen.
Fragestellung: Wie verändern sich die GDF-15-Konzentrationen in Serum und Liquor in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht? Sind altersunabhängige Referenzbereiche für die klinische Anwendung geeignet?
Methoden: Die GDF-15-Konzentrationen wurden in einer Referenzkohorte neurologisch unauffälliger Patientinnen und Patienten (n=264) mittels mikrofluidischem Immunoassay (Ella-System) bestimmt. Die Einteilung erfolgte in drei Altersgruppen (18–39, 40–59, ≥60 Jahre). Die Bestimmung der Referenzbereiche erfolgte nichtparametrisch anhand der Perzentilmethode (2,5.–97,5. Perzentil) gemäß CLSI-Richtlinie EP28-A3c. Zudem wurde eine geschlechtsspezifische Analyse durchgeführt.
Ergebnisse: Die GDF-15-Konzentrationen wiesen sowohl im Serum als auch im Liquor eine rechtsverschobene, nicht normalverteilte Verteilung auf. Es zeigte sich ein deutlicher altersabhängiger Anstieg der Konzentrationen in Serum und Liquor. Im Serum stieg der Median von 544 pg/ml (18–39 Jahre) auf 1212 pg/ml (≥60 Jahre), im Liquor von 96 pg/ml auf 294 pg/ml. Die Referenzbereiche verschoben sich entsprechend zu höheren Konzentrationen mit zunehmendem Alter. Serumkonzentrationen lagen konsistent über den Liquorkonzentrationen. Geschlechtsspezifische Analysen zeigten keinen relevanten Einfluss auf die Verteilung der GDF-15-Konzentrationen. Altersunabhängige Referenzbereiche erscheinen für die klinische Interpretation ungeeignet.
Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine ausgeprägte Altersabhängigkeit der GDF-15-Konzentrationen in Serum und Liquor, während der Einfluss des Geschlechts eine untergeordnete Rolle spielt. Die etablierten altersstratifizierten Referenzbereiche stellen eine essenzielle Grundlage für eine valide labordiagnostische Interpretation dar und können zur besseren Differenzierung zwischen physiologischen und pathologischen Befunden in der neurologischen Diagnostik beitragen.

DGN-WP-561

"Off-label" use of Teclistamab in generalized Myasthenia Gravis: 2 case reports

Dimitrios Katsaros[1], Marwa Al-Dubai[1], Denise Walther[1], Dimitrios Mougiakakos[1], Stefanie Schreiber[1]
[1]*University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany*

Background: Myasthenia Gravis (MG) is a prototypical autoimmune disorder mediated by pathogenic autoantibodies directed against proteins crucial for neuromuscular transmission, and presenting with fluctuating muscle weakness and fatigability. Despite current therapeutic advancements, up to 20 – 30 % of individuals may not achieve optimal disease control.

Methods: We describe two cases of BCMA-targeting bispecific $CD3^+$-T-cell-engaging antibody (Teclistamab) use in treatment-refractory generalized MG under an "off-label" individual treatment attempt in Germany. Teclistamab was administered subcutaneously in a step-up dosing regimen, consisting of four total dosages within one month.

Results: Patient 1 (female, 47 years old) was diagnosed in 2014 (anti-LRP4 antibodies historically positive); Patient 2 (female, 25 years old) was diagnosed in 2022 (anti-AchR and N-type VGCC antibodies historically positive). Previous medical history of Patient 2 included immunodeficiency, non-otherwise specified, overlapping with systemic autoimmunity syndromes. Both patients had received more than four lines of regulatory-approved therapy (including anti-CD20 monoclonal antibodies), as well as "off label" therapies, including bortezomib and anti-CD19 CAR T-cell therapy, respectively.

At the time of treatment initiation, there was acutely progressive disease. Both patients experienced CRS Grade 1 in the immediate post-injection period, once necessitating Tocilizumab. Patient 1 recorded substantial improvements in MG-ADL and MG-QMG scores beginning from the first month (70 – 85 % scores reduction), which were maintained in the extended 16-month-follow-up (the initial 6 months have been reported in a different publication) and led to a full discontinuation of myasthenia-related medications. $CD19^+$ B-cell aplasia lasted six months; a secondary immunoglobulin deficiency was substituted in this timeframe.

At around 11 months post-infusion, the patient reported subjective mild cognitive impairment without any infectious or imaging correlation. Patient 2 recorded a provisional significant symptom improvement prior to relapsing shortly after the fourth dose, as had been the case with all prior treatment modalities.

Worth mentioning, that both post-CAR T-cell and post-TCE therapy, $CD19^+$ B-cell aplasia lasted approximately six months, and no other Grade 3 complications occurred.

Conclusions: Transient deep depletion of the humoral autoreactive B-cell compartment via targeted T-cell-mediated cytolysis appears to be a feasible and pathophysiologically promising therapeutic modality in refractory generalized MG.

DGN-WP-562

Smartwatch-basierte Verlaufsbeobachtung unter subkutaner Immunglobulintherapie bei CIDP

Jan Voth[1] im Namen von AG Digitale Translation, Lars Masanneck[1,2], Patricia Kirschner[1], Matthias Schilling[3], Gerd Meyer zu Hoerste[3], Michael Gliem[1], Sven G. Meuth[3], Marc Pawlitzki[1]
[1]Universitätsklinik Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universität Potsdam, Hasso-Plattner-Institut, Potsdam, Deutschland, [3]Universitätsklinik Münster, Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine seltene immunvermittelte Neuropathie und äußert sich mit distalen und proximalen Paresen und Parästhesien. Sie wird unter anderem mit intravenösen (IVIG) oder subkutanen Immunglobulinen (SCIG) behandelt, wobei letztere als Erhaltungstherapie wöchentlich oder Hyaluronidase-unterstützt alle vier Wochen selbstständig verabreicht werden. Die Verlaufsbeurteilung bleibt im klinischen Alltag herausfordernd, da etablierte Scores nur punktuelle Momentaufnahmen liefern und subtile Veränderungen zwischen Visiten oft unzureichend erfasst werden.
Digitale Wearables ermöglichen dagegen eine kontinuierliche, alltagsnahe Erfassung von Aktivitäts- und Schlafparametern. Gerade für Erkrankte unter SCIG-Therapie könnte diese Form des passiven Monitorings relevant werden, da sich durch die Verschiebung regelmäßiger Infusionen von der Klinik ins häusliche Setting die Zeiträume ohne Arztkontakt verlängern. Digitale Marker könnten hier Therapieeffekte, Stabilität oder beginnende Verschlechterungen sensitiver abbilden und so die Informationen aus einzelnen Ambulanzkontakten sinnvoll ergänzen.
Ziele: Die Studie untersucht, ob digitale Aktivitäts-, Schlaf- und kardiovaskuläre Parameter zur Verlaufsbeurteilung bei CIDP-Erkrankten unter SCIG-Therapie geeignet sind. Zudem sollen Aktivitäts- und Schlafprofile von SCIG-behandelten CIDP-Erkrankten phänotypisiert und mit einer demographisch gematchten Kontrollgruppe verglichen werden.
Methoden: In dieser prospektiven Beobachtungsstudie werden CIDP-Erkrankte, die an den Universitätskliniken Düsseldorf und Münster mit SCIG behandelt werden, über 12 Monate begleitet.
Im Rahmen von fünf Visiten (Baseline sowie alle drei Monate) werden klinische Untersuchungen, Blutanalysen sowie standardisierte Fragebögen zu Lebensqualität, Schlaf und Fatigue erhoben. Die klinischen Scores umfassen den Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Disability Score, die Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS), den Medical Research Council (MRC) Sumscore sowie die Messung der Griffkraft. Zusätzlich werden Schlaf-, Aktivitäts- und kardiale Parameter kontinuierlich über den gesamten Zeitraum mithilfe einer Smartwatch (ScanWatch, Withings) aufgezeichnet. Zum Vergleich dient eine Real-World-Referenzkohorte aus mehr als 2 Millionen Nutzerinnen und Nutzern der gleichen Smartwatch, gematcht nach Alter, Geschlecht und BMI.
Ergebnisse: Seit Studienstart wurden bis zum 10. März 20 Personen (15% weiblich) eingeschlossen. Bei Baseline betrug das mediane Alter 65 Jahre (Interquartilsabstand: 59–71,25), der I-RODS 40,5 (30,5–42,5), der INCAT 3 (1,75–3) und der MRC-Sumscore 60 (58–60). Im Median betrugen bei vorläufigen Auswertungen die maximalen täglichen Schritte 7123 (3595–9617), die mittlere Herzfrequenz 74 Schläge pro Minute (71–77,5) und die Gesamtschlafdauer 357 Minuten (199–421). Zwischenanalysen zu longitudinalen Verläufen digitaler, laborchemischer und klinischer Parameter sind nach 6 Monaten geplant und werden auf dem Kongress im November vorgestellt.
Schlussfolgerungen: Die Studie evaluiert digitale Messungen als Ergänzung der klinischen Verlaufskontrolle bei CIDP unter SCIG-Therapie. Die hohe Adhärenz vorangehender Wearable-Kohorten verspricht eine gute Auswertbarkeit der Daten.

DGN-YT-21

Psychosoziale Belastungsfaktoren bei Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierter Erkrankung in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn: Vergleich von Late- und Early-Onset

Amrit Kaur Grewal[1], Daria Tkachenko[1,2], Martin Hümmert[1,3], Patrick Schindler[4,5], Judith Bellmann-Strobl[4], Friedemann Paul[4,5], Orhan Aktas[6], Marius Ringelstein[6,7], Katrin Giglhuber[8], Clarissa Zappe[8], Frank Leypoldt[9], Felix Luessi[10], Ilya Ayzenberg[11], Carolin Schwake[11], Ulrike Wallwitz[12], Anna Walz[1], Franziska Bütow[1], Klemens Angstwurm[13], Leila Husseini[14], Vivien Häußler[15], Florian Then Bergh[16], Axel Haarmann[17], Dominik Lehrieder[17], Clemens Warnke[18,19], Tania Kümpfel[20], Daniel Engels[20], Tanja Zimmermann[21], Corinna Trebst[1]

[1]Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]PRACTIS Clinician Scientist Program, Dekanat für Akademische Karriereentwicklung, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Klinikum Agnes Karll Laatzen / Klinikum Region Hannover, Laatzen, Deutschland, [4]Experimentelles und Klinisches Forschungszentrum (ECRC), Kooperation zwischen dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft und der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Unternehmens Mitglied der Freien Universität Berlin, der Humboldt-Universität zu Berlin und des Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [7]Klinik für Neurologie, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [8]Klinik für Neurologie, TUM School for Medicine and Health, Technische Universität München, TUM Klinikum Rechts der Isar, München, Deutschland, [9]Neuroimmunologie, Institut für Klinische Chemie und Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland, [10]Klinik für Neurologie, Schwerpunktprogramm Translationale Neurowissenschaften (FTN) und Immuntherapie (FZI), Rhein-Main-Neurowissenschaftsnetzwerk (rmn2), Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland, [11]Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [12]Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Halle (Saale), Deutschland, [13]Klinik für Neurologie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland, [14]Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland, [15]Klinik für Neurologie und Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [16]Klinik für Neurologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland, [17]Klinik für Neurologie, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland, [18]Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, [19]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland, [20]Institut für klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, München, Deutschland, [21]Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierter Erkrankung (MOGAD) sind seltene entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), die neben typischen neurologischen Manifestationen wie schweren Myelitiden und Optikusneuritiden mit depressiven Symptomen, Angstzuständen, Fatigue und einer eingeschränkten Lebensqualität einhergehen können. Beide Erkrankungen manifestieren sich typischerweise im jungen Erwachsenenalter. Es besteht jedoch ein relevanter Anteil an Late-onset-Manifestationen (Erkrankungsalter ≥ 50 Jahre). Der Late-onset der NMOSD ist mit einem häufigeren Auftreten schwerer Myelitiden und einem schlechteren Ansprechen auf Therapie assoziiert.

Bei dem Late-onset der MOGAD treten im Vergleich zum Early-onset häufiger Optikusneuritiden mit höherer Schubrate und potenziell schwererem Verlauf auf. Vergleichende Untersuchungen zu psychosozialen Faktoren zwischen Late- und Early-onset-Verläufen fehlen bislang.

Ein solcher Vergleich ist jedoch von Relevanz, da sich krankheitsbedingte Belastungen und soziale Rahmenbedingungen in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter deutlich unterscheiden können. Ein besseres Verständnis dieser Unterschiede würde zur gezielten Entwicklung altersadaptierter Unterstützungsansätze beitragen.

Ziele: Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich psychosozialer Faktoren zwischen Patient:innen mit einem Late- und Early-onset bei NMOSD und MOGAD.

Fragestellung: Unterscheiden sich psychosoziale Faktoren zwischen Late- und Early-onset-Patient:innen bei NMOSD und MOGAD?

Methoden: In einer prospektiven Querschnittsstudie (CoMMOnsense) im Rahmen der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) wurden Patient:innen mit NMOSD und MOGAD an 15 deutschen Zentren über einen Rekrutierungszeitraum von zwei Jahren eingeschlossen. Es wurden standardisierte Fragebögen eingesetzt, darunter gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L), depressive Symptome (PHQ-9), Angstsymptome (GAD-7), Progredienzangst (PA-F), Unterstützungsbedarf (SCNS), soziale Unterstützung (SSUK) sowie Körperbild (BIS). Klinische Daten wurden dem NEMOS-Register entnommen. Die Parameter wurden getrennt nach Erkrankung verglichen. Aufgrund nicht normalverteilter Daten erfolgte die deskriptive Darstellung mittels Median und Interquartilsabstand (IQR); Gruppenvergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Ergebnisse: Es konnten 214 Patient:innen rekrutiert werden, davon 111 mit NMOSD und 103 mit MOGAD. Bei NMOSD-Patient:innen mit einem Early-onset bestanden eine höhere Progredienzangst (Median PA-F 34,5 vs. 25; p<0,001) sowie eine größere Unzufriedenheit mit dem Körperbild (Median BIS 7 vs. 4; p=0,048) im Vergleich zum Late-onset. Innerhalb der MOGAD-Kohorte wies die Late-onset Gruppe einen höheren Unterstützungsbedarfs auf (Median SCNS 42 vs. 32,5; p = 0,024).

Dieser Unterschied zeigte sich insbesondere in den Subskalen der körperlichen und alltagsbezogenen Bedürfnisse sowie in dem Informationsbedarf. Bei MOGAD-Patient:innen mit einem Early-onset zeigte sich eine tendenziell geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zum Late-onset (Median EQ-5D-5L 0,83 vs. 0,91; IQR 0,73 – 0,92 vs. 0,8 – 0,97; p = 0,06). Am deutlichsten manifestierte sich der Unterschied in den Lebensqualitätsdimensionen Beweglichkeit/Mobilität (Median 2 vs. 2; IQR 1–3 vs. 1–2; p=0,041) sowie Schmerzen (Median 2 vs. 2; IQR 2–3 vs. 1–2; p=0,027).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse weisen auf Unterschiede in psychosozialer Belastung zwischen Late- und Early-onset Patient:innen hin, wobei sich krankheitsspezifische Unterschiede zeigen. Bei NMOSD-Patient:innen mit einem Early-onset bestehen eine höhere Progredienzangst sowie eine größere Unzufriedenheit mit dem Körperbild, während MOGAD-Patient:innen mit einem Late-onset einen erhöhten Unterstützungsbedarf aufweisen. Zudem zeigt sich bei MOGAD-Patient:innen mit einem Early-onset eine geringere Lebensqualität. Eine stärkere Berücksichtigung psychischer Faktoren bei frühem Erkrankungsbeginn sowie ein erhöhter Informations- und Unterstützungsbedarf bei spätem Erkrankungsbeginn erscheinen für die klinische Versorgung relevant.

DGN-YT-49

Psychosozialer Unterstützungsbedarf bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierter Erkrankung

Dominik Striese[1], Daria Tkachenko[1,2], Martin Hümmert[1,3], Patrick Schindler[4,5], Judith Bellmann-Strobl[4], Friedemann Paul[4,5], Orhan Aktas[6], Marius Ringelstein[6,7], Katrin Giglhuber[8], Clarissa Zappe[8], Frank Leypoldt[9], Felix Luessi[10], Ilya Ayzenberg[11], Carolin Schwake[11], Ulrike Wallwitz[12], Anna Walz[1], Franziska Bütow[1], Klemens Angstwurm[13], Martin S. Weber[14], Vivien Häußler[15], Florian Then Bergh[16], Axel Haarmann[17], Dominik Lehrieder[17], Clemens Warnke[18,19], Tania Kümpfel[20], Daniel Engels[20], Tanja Zimmermann[21], Corinna Trebst[1]

[1]Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]PRACTIS Clinician Scientist Program, Dekanat für akademische Karriereentwicklung, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Klinikum Agnes Karll Laatzen / Klinikum Region Hannover, Laatzen, Deutschland, [4]Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Eine Kooperation zwischen dem Max Delbrück Center für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Mitglied der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin und Berliner Institut für Gesundheitsforschung, Berlin, Deutschland, [6]Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätskrankenhaus, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [7]Klinik für Neurologie, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [8]Klinik für Neurologie, School of Medicine and Health, Technische Universität München, TUM Klinikum Rechts der Isar, München, Deutschland, [9]Neuroimmunologie, Institut für Klinische Chemie und Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland, [10]Klinik für Neurologie, Focus Program Translational Neuroscience (FTN) and Immunotherapy (FZI), Rhine Main Neuroscience Network (rmn2), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland, [11]Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [12]Klinik für Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Halle (Saale), Deutschland, [13]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland, [14]Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland, [15]Klinik für Neurologie und Institute of Neuroimmunology and MS (INIMS), niversitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [16]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland, [17]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, [18]Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universität zu Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland, [19]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Marburg, Deutschland, [20]Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, München, Deutschland, [21]Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) sind autoimmune Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich typischerweise mit Myelitiden und Optikusneuritiden manifestieren. Beide Erkrankungen können neben neurologischen Defiziten mit depressiven Symptomen, Angst, verminderter Lebensqualität, und einer psychosozialen Belastung einhergehen. Der konkrete Unterstützungsbedarf bei Patient:innen mit NMOSD und MOGAD wurde bislang nicht systematisch untersucht. Entsprechend fehlen Handlungsempfehlungen zur gezielten Optimierung der Versorgung dieser Patient:innen.

Ziele: Ziel dieser prospektiven Querschnittsstudie ist es, den psychosozialen Unterstützungsbedarf von NMOSD- und MOGAD-Patient:innen und ihren Partner:innen erstmals systematisch zu beschreiben, Versorgungslücken zu identifizieren und Risikogruppen zu definieren, um eine gezieltere Unterstützung zu ermöglichen.

Fragestellung: Worin besteht der Unterstützungsbedarf von NMOSD- und MOGAD-Patient:innen? Welche Rolle spielen partnerschaftliche Faktoren? Welche Ansatzpunkte gibt es, um die Unterstützung der Patient:innen und Partner:innen zu verbessern?

Methoden: In dieser prospektiven Querschnittsstudie (CoMMOnsense-Studie) der Neuromyelitis optica-Studiengruppe (NEMOS) wurden zwischen März 2022 und April 2024 NMOSD- und MOGAD-Patient:innen sowie deren Partner:innen an 15 NEMOS-Zentren rekrutiert. Zentrale Messinstrumente waren der Supportive Care Needs Survey (SCNS) sowie die Skala zur sozialen Unterstützung bei Krankheit (SSUK). Der SCNS erfasst in 20 Items verschiedene Dimensionen des Unterstützungsbedarfs, darunter psychische, physische, alltagsbezogene und informationsbezogene Aspekte.
Die SSUK erfasst in acht Items die Interaktion der Patient:innen mit ihrem sozialen Umfeld. Darüber hinaus wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EuroQoL 5-Dimensionen-5-Level-Instrument, EQ-5D-5L), depressive Symptome (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) sowie Angstsymptome (Generalized Anxiety Disorder Scale-7, GAD-7) und Progredienzangst (Progredienzangst-Fragebogen, PA-F) erhoben.
Klinische Daten wurden aus dem NEMOS-Register entnommen. Vergleichend wurden Daten einer Krebspatient:innen-Kohorte aus einer multizentrischen psychoonkologischen Querschnittsstudie herangezogen. Deskriptive Statistiken wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Gruppenvergleiche erfolgten aufgrund nicht normalverteilter Daten mittels Mann-Whitney-U-Test.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 326 Teilnehmende eingeschlossen, darunter 111 NMOSD-Patient:innen und 62 zugehörige Partner:innen sowie 103 MOGAD-Patient:innen und 50 Partner:innen. NMOSD-Patient:innen waren im Vergleich älter (Median: 55 vs. 41 Jahre; p<0,001), länger erkrankt (8,5 vs. 4 Jahre; p<0,001) und zeigten eine höhere krankheitsbedingte Einschränkung (EDSS-Median: 3,5 vs.1,5; p<0,001). NMOSD-Patient:innen wiesen einen vergleichbaren allgemeinen Versorgungsbedarf wie Krebspatient:innen auf (Median: 38 vs. 39; p=0,59, SCNS-Summenscore), während MOGAD-Patient:innen im Vergleich einen geringeren Bedarf aufwiesen (Median: 37 vs 39; p=0,047, SCNS-Summenscore). Patient:innen in einer Partnerschaft berichteten vergleichsweise zu ledigen Patient:innen über mehr positive Unterstützung (SSUK positive Unterstützung, Median: 17 vs. 16; p=0,008). MOGAD-Patient:innen zeigten im Vergleich zu NMOSD-Patient:innen häufiger belastende Interaktion (SSUK belastende Interaktion Median: 8 vs. 7; p=0,039).
Insgesamt berichteten 82 NMOSD-Patient:innen (73,9%) und 72 MOGAD-Patient:innen (69,9%) in mindestens einer Subskala einen nicht erfüllten Unterstützungsbedarf. Dieser war bei NMOSD am häufigsten in den Bereichen Schmerzen und alltägliche Aktivitäten (30,38%) ausgeprägt, während bei MOGAD vor allem psychologische Bedürfnisse betroffen waren (28,66%).
Schlussfolgerungen: Der Unterstützungsbedarf unterscheidet sich zwischen NMOSD und MOGAD und betrifft bei NMOSD vor allem physische und alltagsbezogene, bei MOGAD hingegen primär psychologische Aspekte. Der relevante Anteil nicht erfüllter Bedürfnisse erfordert krankheitsspezifische Screening-Ansätze im klinischen Alltag sowie longitudinale Studien zur Evaluation von Unterstützungsmaßnahmen. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass Patient:innen in Partnerschaft mehr positive Unterstützung berichten. Dies hebt die zentrale Rolle des sozialen Umfelds für die wahrgenommene Unterstützung hervor und zeigt Potenzial als Ansatzpunkt für Interventionen.

DGN-YT-90

Autoantikörpersekretion peripherer mononukleärer Blutzellen bei autoimmunen Paranodopathien als prognostischer Marker für den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf Rituximab

Anin Sophie Ebus[1], Sophia Rohrbacher[1], Sonja Gommersbach[1], Hartmannsberger Beate[2], Claudia Sommer[1], Kathrin Doppler[1]

[1]Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Autoimmune Paranodopathien mit Autoantikörpern gegen Contactin-1, Neurofascin-155 und Caspr-1, für die Funktion der Ranvierschen Schnürringe essenzielle Proteine, präsentieren sich in unterschiedlichen Verlaufsformen und mit variablem Ansprechen auf Antikörper-depletierende Therapien. Das Verständnis für die zugrundeliegenden immunologischen Prozesse trägt entscheidend dazu bei, die Behandlung der betroffenen Patienten zu optimieren und den Verlauf der Erkrankung einschätzen zu können.

Ziele: Anhand labordiagnostischer Methoden soll eine Vorhersage des Verlaufs ermöglicht werden sowie das voraussichtliche Ansprechen auf Therapien prognostiziert werden können.

Fragestellung: Somit stellt sich die Frage, welche Methoden geeignet sind, um den klinischen Verlauf autoimmuner Paranodopathien zuverlässig vorhersagen und die Entscheidungsfindung geeigneter Therapien unterstützen zu können.

Methoden: Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) von 14 Patienten wurden in vitro zur Antikörperproduktion stimuliert. Zum Vergleich und zur gegenseitigen Bestätigung wurden sowohl ein ELISA als auch ein ELISpot-Assay durchgeführt. Hierfür wurden die Überstände stimulierter PBMCs der Patienten für den ELISA und die Zellen selbst für den ELISpot verwendet, um die Autoantikörpersekretion durch B-Gedächtniszellen nachzuweisen. Die Laborergebnisse wurden mit den klinischen Verläufen verglichen.

Ergebnisse: ELISA und ELISpot konnten in Anti-Neurofascin-155 (3/5) und Anti-Contactin-1 (4/5) positiven Patienten die Sekretion von IgG-Autoantikörpern in vitro durch stimulierte B-Gedächtniszellen bestätigen. Bei Patienten mit Anti-Pan-Neurofascin-Autoantikörpern ließen sich nach Stimulation hingegen bei vier von fünf Patienten keine IgG-Autoantikörper im Überstand nachweisen. In dieser Studienkohorte besserten sich die Symptome der Patienten mit Anti-CNTN-1-Autoantikörpern signifikant nach Therapie mit Rituximab: In vier Fällen wurde klinische Remission erreicht, bei mindestens zwei waren im Verlauf im Serum keine Autoantikörper mehr nachweisbar. Nur bei einer Patientin zeigt sich eine Chronifizierung mit persistierenden Anti-CNTN-1-Autoantikörpern über mindestens 18 Jahre.

Das Ansprechen auf Rituximab bei Anti-NF-155-Autoantikörpern ist variabel: Bei überdurchschnittlich hohem Titer in der in-vitro-Stimulation zeigte sich bei einem Patienten kein subjektiver Therapieerfolg, drei Patienten profitierten von der Gabe von Rituximab. In einem Fall mit chronischen Beschwerden wurde die in-vitro-Stimulation im Verlauf negativ, bei zwei Patienten waren in vitro nie IgG-Autoantikörper nachweisbar, trotz hoher Serum-Titer bei rezidivierender Symptomatik. Eine Patientin wurde ausschließlich mit Plasmapheresen behandelt. Bei auch im Verlauf positiver in-vitro-Stimulation zeigt sich die Erkrankung stabilisiert. Alle Patienten mit Anti-Pan-NF-Autoantikörpern zeigten einen monophasischen Verlauf.

Schlussfolgerungen: Der Nachweis der in-vitro-Sekretion von IgG-Autoantikörpern gegen Schnürringstrukturen belegt die Beteiligung von B-Gedächtniszellen an der Erkrankung und kann ein Prädiktor für das Ansprechen auf Rituximab sein. Aufgrund der simpleren und zeitsparenderen Durchführbarkeit des ELISA bei in vitro stimulierten PBMCs ist, bei vermutlich fehlendem Mehrwert des ELISpots, der sich nicht als sensitiver erweisen konnte, dieser zu bevorzugen. In dieser Studienkohorte bestätigen sich die in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Verläufe der Erkrankung je nach zugrundeliegendem Autoantikörper.

Es ist davon auszugehen, dass bei fehlender in-vitro-Produktion von Autoantikörpern bei Anti-NF155-Nodopathie mit chronischem Verlauf langlebige Plasmazellen eine Rolle spielen, die nicht von Rituximab beeinflusst werden. Der fast ausschließlich monophasische Verlauf bei Patienten mit Anti-Pan-NF-Autoantikörpern korreliert mit den Ergebnissen der

negativen in-vitro-Stimulation, was darauf hindeutet, dass B-Gedächtniszellen nicht zu einem entscheidenden Anteil an der Autoantikörper-Sekretion beteiligt sind, was sowohl diagnostisch als auch therapeutisch berücksichtigt werden müsste. Aufgrund der geringen Größe der Studienkohorte sind hierzu weitere Untersuchungen notwendig.

DGN-YT-106

Rezidive nach Therapiestopp bei AQP4-IgG-positiver NMOSD: Häufigkeit und Prädiktoren

Oleksandra Nikolenko[1], Daniel Engels[2], Carolin Schwake[1], Pedro Sánchez-López[3], Sebastian R. Mendoza[3], Joachim Havla[2], Katrin Giglhuber[4], Makbule Senel[5], Ioannis Vardakas[5], Luisa Klotz[6], Klemens Angstwurm[7], Florian Then Bergh[8], Simone Constanze Tauber[9], Tjalf Ziemssen[10], Mosche Brokbals[11], Martin S. Weber[12], Annette Walter[13], Frank Hoffmann[14], Antonios Bayas[15], Vivien Häußler[16], Alexandros Hadjilaou[16], Elena Buß[17], Brigitte-Theresia Wildemann[18], Mirjam Korporal-Kuhnke[18], Corinna Trebst[19], Martin Hümmert[19,20], Marius Ringelstein[21,22], Orhan Aktas[21], Friedemann Paul[3,23], Ralf Gold[1], Tania Kümpfel[2], Ilya Ayzenberg[1]

[1]St. Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]LMU München, Institut für Klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland, [3]Experimental and Clinical Research Center, a Cooperation between the Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland, [4]Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [5]Uni Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland, [6]Universität Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [7]Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland, [8]Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [9]RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland, [10]Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland, [11]Alfried Krupp Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland, [12]Universität Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland, [13]Kreiskliniken Herford- Bünde, Klinik für Neurologie, Herford, Deutschland, [14]Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik für Neurologie, Halle, Deutschland, [15]Universität Augsburg, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland, [16]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [17]Eberhard-Karls-Universität, Neurologische Klinik, Tübingen, Deutschland, [18]Universität Heidelberg, Abteilung Neurologie und Poliklinik, Heidelberg, Deutschland, [19]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland, [20]Klinikum Region Hannover, Klinikum Agnes Karll Laatzen, Klinik für Neurologie, Laatzen, Deutschland, [21]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [22]Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, LVR-Klinikum, Neurologie und Neuropsychiatrie, Düsseldorf, Deutschland, [23]Charité Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Aufgrund des häufig schweren Verlaufs wird bei AQP4-IgG-positiver Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (AQP4-IgG-positive NMOSD) in der Regel eine lebenslange Immuntherapie empfohlen. Im klinischen Alltag kommt es dennoch aus klinischen und patientenbezogenen Gründen zu Therapieabbrüchen. Daten zur Krankheitsaktivität nach Absetzen der Therapie sowie zu den Ursachen solcher Therapieunterbrechungen sind bislang begrenzt.
Ziele: Untersuchung der Häufigkeit, des zeitlichen Auftretens und klinischer Prädiktoren von Schüben nach Therapiestopp bei AQP4-IgG-positiver NMOSD.
Methoden: Diese retrospektive multizentrische Kohortenstudie wurde an 19 Zentren der German Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) durchgeführt. Ein Therapiestopp wurde als therapiefreier Zeitraum nach Ende der erwarteten Therapiewirkung definiert. Eingeschlossen wurden Patient:innen mit einer therapiefreien Beobachtungszeit von > 6 Monaten nach erwartetem Wirkende. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Schubes. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Schub sowie die Wiederaufnahme einer Immuntherapie. Prädiktoren eines Rezidivs wurden in einer

multivariaten Cox-Proportional-Hazards-Regression unter Berücksichtigung von Alter bei Erkrankungsbeginn, Typ der Immuntherapie, Zeit bis Therapiebeginn, Therapiedauer, Dauer des schubfreien Intervalls vor Therapiestopp, und Serostatus bei Beginn des Therapiestopps analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 114 Deeskalationsepisoden bei 86 Patient:innen eingeschlossen (83,7 % weiblich; medianes Alter bei Deeskalation 48,5 Jahre; mediane Erkrankungsdauer bis zur Deeskalation 6,8 Jahre). Die mediane Dauer der Deeskalation betrug 15 Monate [IQR 9,0–39,0]. In 68/114 Episoden war ein Präparat aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper die letzte Therapie vor Therapiestopp.

Die häufigsten Ursachen des Therapiestopps waren Nebenwirkungen (45 %), Patientenwunsch (25 %), Schwangerschaftsplanung (16 %), ärztliche Entscheidung (7 %) und fehlende Kostenübernahme (6 %). Insgesamt traten 38/114 Schübe auf (33,3 %) mit einer medianen Zeit bis zum Schub von 12 Monaten [IQR 6,8–23,0]. Von 11 Patientinnen, die die Therapie aufgrund der Schwangerschaftsplanung abgesetzt hatten, erlitten 2 nach 5 bzw. 7 Monaten einen Schub, jeweils innerhalb des ersten Monats post partum. Die Kaplan-Meier-geschätzte kumulative 1-Jahres-Schubinzidenz betrug 20,5 % (95%-KI 11,5–29,5). In 85/114 Episoden (74,6 %) wurde die Immuntherapie wieder aufgenommen, davon in 36/38 Episoden nach einem Schub nach einer medianen Zeit von 20,5 Monaten [IQR 11,5–46,8] sowie in 49/76 Episoden ohne vorangegangenen Schub nach median 10 Monaten [IQR 7,5–17,5].

In 29/114 Episoden wurde die Immuntherapie bis zum letzten Follow-up während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten [IQR 11,5–50,0] nicht wieder aufgenommen. In 27/29 trat bis zum letzten Follow-up kein Schub auf. In der Regressionsanalyse waren ein längeres schubfreies Intervall vor Therapiestopp (HR 0,976 pro Monat; p = 0,009) und ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn (HR 0,962 pro Jahr; p = 0,035) mit einem geringeren Schubrisiko assoziiert.

Schlussfolgerungen: Der Abbruch einer Erhaltungstherapie bei AQP4-IgG-positiver NMOSD geht mit einem relevanten Rezidivrisiko einher, wobei die meisten Schübe innerhalb des ersten Jahres nach Therapiestopp auftreten. Eine längere Schubfreiheit vor Therapiestopp sowie ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn waren mit einem geringeren Rezidivrisiko verbunden und könnten zur Risikostratifizierung beitragen. Eine Seroreversion mit Verlust der AQP4-IgG vor Therapiestopp war nicht mit einem geringeren Rezidivrisiko assoziiert.

DGN-YT-108

Progrediente Gangstörung, minor stroke und entzündliches Liquorsyndrom bei hochgradiger Kyphoskoliose: diagnostische Fallstricke einer Neurosarkoidose

Lisa Kettler[1]
[1]*Johanniter-Kliniken Hamm, Neurologie, Hamm, Deutschland*

Hintergrund: Die Neurosarkoidose stellt eine seltene Manifestation der systemischen Sarkoidose dar und kann sich mit unterschiedlichen neurologischen Symptomen präsentieren. Aufgrund mannigfaltiger klinischer Präsentation und liquorchemischen Differentialdiagnosen stellt die Diagnosestellung häufig eine Herausforderung dar und kann infektiöse sowie vaskuläre ZNS-Erkrankungen imitieren.
Ziele: Darstellung eines komplexen klinischen Falles mit progredienter Gangstörung und entzündlichem Liquorsyndrom, bei dem die Diagnosestellung einer Neurosarkoidose durch Komorbiditäten erschwert war.
Fragestellung: Welche klinischen, liquorchemischen und neuroradiologischen Befunde können bei entzündlicher Liquorkonstellation und unklarer progredienter Gangstörung auf eine zugrunde liegende Neurosarkoidose hinweisen?
Methoden: Darstellung eines klinischen Falles mit retrospektiver Analyse der klinischen Befunde, Liquordiagnostik und neuroradiologischer Bildgebung.
Ergebnisse: Ein Patient mit ausgeprägter Skoliose stellte sich initial mit einer progredienten Gangstörung vor. Da die Neurophysiologie und native Bildgebung zunächst keinen wegweisenden Befund lieferte, wurde die Symptomatik zunächst als orthopädische Folge der hochgradigen Skoliose gewertet und eine orthopädische Mitbeurteilung eingeleitet. Bei raschem Progress der Gangstörung , zunehmender Sturzneigung sowie neu aufgetretener passagerer motorischer Aphasie und Armlparese rechts erfolgte die stationäre Wiederaufnahme.
Da die akute radiologische Diagnostik (CCT, CTA, CTP und cMRT) keinen Ischämienachweis erbrachte, wurde bei regredienter Klinik zunächst eine TIA vermutet. Im weiteren Verlauf manifestierte sich eine Diplopie, woraufhin die kontrastmittelgestützte Bildgebung eine subakute pontine Ischämie sicherte. Die Liquoranalytik zeigte eine lymphomonozytäre Pleozytose mit Protein- und Laktaterhöhung.
Bei positiver Borrelienserologie und schwach positiven AKI wurde zunächst antibiotisch anbehandelt, eine intrathekale Antikörpersynthese ließ sich jedoch nicht objektivieren. Aufgrund eines signifikant erhöhten löslichen Interleukin-2-Rezeptors im Liquor und rezidivierender zerebrovaskulärer Ereignisse wurde die Genese als Vaskulitis interpretiert. Unter einer Glukokortikoid-Stoßtherapie kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung.
Schlussfolgerungen: Der Fall verdeutlicht, dass eine Neurosarkoidose initial sehr unspezifisch verlaufen kann und das entzündlichem Liquorsyndrom eine infektiöse ZNS-Erkrankung imitieren kann. Bei progredienter neurologischer Symptomatik und atypischem Verlauf sollte daher frühzeitig auch an granulomatöse ZNS-Erkrankungen gedacht werden.

DGN-YT-116

Preliminary efficacy and safety of cizutamig, BCMAxCD3 T cell engager, in a patient with dermatomyositis

Yasmin Sherif[1], Peter Wung[2], Ken Song[2], Tim Lu[2], Jamie Haddon[2], Charmaine Schücke[1], Philipp Krüger[2], Ralf Gold[1], Jeremias Motte[1]

[1]University Hospital of the Ruhr-University Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany, [2]Candid Therapeutics, San Diego, United States

Background: TIF1γ-positive dermatomyositis is a rare autoimmune disease with cutaneous and muscular involvement.[1] Plasma cells play a pathogenic role.[2] T-cell engagers (TCEs) targeting the B-cell maturation antigen (BCMA) enable targeted elimination of these long-lived plasma cells[3,4], with early clinical and tissue data supporting the potential of BCMA×CD3 bispecific antibodies to deplete pathogenic populations.[4,5,6] Cizutamig, a BCMAxCD3 TCE optimized to reduce cytokine release, is currently being evaluated for the treatment of various AIDs.

Objectives: To assess the efficacy and safety of cizutamig in a patient with refractory dermatomyositis with 7 months of follow-up.

Methods: A patient with dermatomyositis was treated with one cycle of cizutamig which consists of 5 weekly intravenous infusions of cizutamig administered through named patient use. Adverse events such as cytokine release syndrome (CRS), immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) and immune effector cell–associated hematotoxicity syndrome (ICAHTS) and infections were assessed after the therapy. Clinical biomarkers (creatinine kinase [CK], aspartate aminotransferase [AST], alanine transaminase [ALT], CD19+ B cell count, free light chains [FLC] κ und λ) were used to assess immediate clinical response.

Results: A 53-year-old male with a history of cerebrovascular accident (CVA) related disability presents with over a month-long course of progressive proximal muscle weakness in the upper and lower extremities. Through clinical features, muscle biopsy and an autoantibody profile positive for ANA, TIF-1γ, and Pm-Scl75 antibodies, he was diagnosed with dermatomyositis.

As part of the diagnostic work-up, no underlying malignancy or interstitial lung disease was found. During his month-long course in the neuromuscular intensive care unit (ICU), he received intravenous methylprednisolone (up to 3.5g) and IVIG (150g) and was intubated and transitioned to a tracheostomy before he initiated treatment with cizutamig. He tolerated all five doses of cizutamig well without any CRS/ICANS/ICAHTS or serious infections and achieved a sustained clinical response as reflected in the normalization of CK, AST, and ALT. Additionally, there was a seroconversion of ANA from 1:1000 to 1:100 and Pm-Scl75 from positive (++) to negative. However, TIF1γ remains positive. Marked B-cell depletion was observed, alongside reduction in FLC.

Following treatment with cizutamig, he was transferred to the intermediate care unit for rehabilitation. In the 7 months after initiating treatment with cizutamig, he has shown sustained clinical response without requiring any additional courses of IVIG or immunosuppressive therapies including corticosteroids. He is breathing independently and has recovered his strength despite complications from the prolonged ICU stay. He has since been discharged and successfully transitioned to outpatient intensive care.

Conclusions: Cizutamig presents as a novel therapy for the treatment of dermatomyositis. It was well tolerated and able to achieve sustained clinical response in a severely ill dermatomyositis patient refractory to conventional therapy. Cizutamig is currently being evaluated in several ongoing Phase 1 studies in other autoimmune diseases which will help to support the current finding as a new therapeutic modality.

Neuroinfektiologie

DGN-HT-44

Neurokognitive Veränderungen bei "heavily treatment experienced" HIV-1-infizierten Patienten - Einfluss einer Integrase-Inhibitor Therapie

Sarah Ohler[1]
[1]*Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund: Die HIV-1-(Humanes Immundefizienz-Virus) assoziierte neurokognitive Störung (HAND) bleibt trotz antiretroviraler Therapie (ART) eine relevante Komplikation bei HIV-1-infizierten Patienten. Eine besondere Gruppe sind die „heavily treatment experienced" (HTE) Patienten, die durch lange Therapiehistorie und multiple Resistenzen gekennzeichnet sind. Dies kann zu unzureichender Virussuppression führen, was das Auftreten von HAND begünstigen kann. Integrase-Inhibitoren (INI) gelten aktuell als fester Bestandteil der ART, insbesondere durch gute Verträglichkeit und verbesserter Virussuppression auch bei HTE-Patienten.
Ziele: Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen einer kumulativen INI-Exposition und neurokognitiven Veränderungen bei HTE-Patienten zu untersuchen.
Fragestellung: Ist eine kumulative INI-Exposition mit Veränderungen der neurokognitiven Leistungsfähigkeit bzw. mit pathologischen neuropsychologischen Testergebnissen bei HTE-Patienten assoziiert?
Methoden: In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 118 HTE-Patienten mit insgesamt 1.182 longitudinalen neuropsychologischen und motorischen Untersuchungen ausgewertet. Das Patientenkollektiv umfasste HTE-Patienten mit seit mindestens 24 Monaten bestehender ART mit mindestens drei Wirkstoffen und nur noch maximal zwei zur Verfügung stehenden Wirkstoffklassen mit antiretroviraler Effektivität. Die kumulative INI-Exposition wurde als zeitvariable Exposition auf Untersuchungsebene modelliert. Mittels Generalized Estimating Equations (GEE) wurde der Effekt einer zeitvariablen INI-Exposition auf das Auftreten pathologischer Testergebnisse geschätzt, jeweils unadjustiert und adjustiert für Alter, HIV-Infektionsdauer und CD4+-Nadir. Ergänzend kamen lineare Mixed-Models zur Untersuchung kontinuierlicher Testwerte zum Einsatz.
Ergebnisse: Untersuchungen unter kumulativer INI-Exposition stammten von im Mittel älteren Patienten (Differenz +8,3 Jahre) mit längerer HIV-Infektionsdauer (22,3 vs. 12,4 Jahre; jeweils $p<0,001$). Nach Adjustierung für diese Faktoren zeigte sich im Grooved Pegboard Test der nicht-dominanten Hand ein robuster signifikanter Zusammenhang zwischen INI-Exposition und pathologischen Testergebnissen (adjustierte Odds Ratio 2,93; $p=0,021$), der auch in der unadjustierten Analyse nachweisbar war (OR 3,09; $p=0,016$). Reaktionszeit (rechts und links) sowie formallexikalische Wortflüssigkeit zeigten hingegen nur in den unadjustierten Modellen signifikante Assoziationen (OR 5,71; 4,5; 0,42) ($p<0,001$ bis $p=0,013$). Die übrigen Domänen (exekutive Funktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit) zeigten keine signifikanten Zusammenhänge.
Schlussfolgerungen: Eine kumulative INI-Exposition war nicht mit einer konsistenten Verschlechterung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Die Feinmotorik der nicht-dominanten Hand zeigte eine INI-assoziierte Beeinträchtigung bei HTE-Patienten. Klinisch legen die Ergebnisse nahe, feinmotorische Funktionen als sensitiven Bestandteil neurokognitiven Monitorings bei INI-behandelten HTE-Patienten in Verlaufsuntersuchungen zu integrieren. Prospektive Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen sind erforderlich, um Kausalität und klinische Relevanz dieses Befundes zu klären.

DGN-WP-49

Case-Report eines Überlebenden bei Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) Encephalitis

Paul Vincent Ohnesorge[1], Tatjana Groß[1], Mustafa Kilic[1], Markus Bauswein[2], Stephan Grubwinkler[1], Isabel Wiesinger[3], De-Hyung Lee[1], Ralf Linker[1], Felix Schlachetzki[1], Irena Kovacic[1]

[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum, Regensburg, Deutschland, [2]Institut für Mikrobiologie und Hygiene Regensburg, Regensburg, Deutschland, [3]Institut für Neuroradiologie am medbo Bezirksklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Das durch die Feldspitzmaus (Crocidura leucodon) übertragene Borna-Disease-Virus 1 (BoDV-1) wurde als Ursache für zoonotische Enzephalitiden mit rascher hoher Fallsterblichkeit identifiziert. Bereits seit Längerem sind andere Säugetiere als Fehlwirte bekannt, die humanpathogene Relevanz wurde erstmals 2018 zweifelsfrei nachgewiesen. Bisher sind im Endemiegebiet für BoDV-1 in Zentraleuropa (v.a. Süddeutschland, Schweiz, Lichtenstein und Österreich) ca. humane 60 Fälle gemeldet worden, nur 2 Fallberichte mit Langzeitüberleben sind bisher publiziert.
Pathophysiologisch wird angenommen, dass sich die Enzephalitis aufgrund einer T-Zell-vermittelten Zytotoxizität sowie eines Zytokinsturms durch Mikroglia-Aktivierung entwickelt. Da aktuell keine gerichtete Therapie zugelassen ist, wird in manchen Fällen eine Off-Label antivirale Therapie mit Favipiravir in Verbindung mit einer immunosuppressiven Therapie empfohlen.
Case Report: Die initiale Vorstellung des 33-jährigen nepalesischen Patienten, welcher seit 7 Jahren in Niederbayern lebt, erfolgte wegen hohen Fiebers und Bauch- sowie Flankenschmerzen. Der neurologische Zustand verschlechterte sich zunehmend, nach 12 Tagen war der Patient komatös, nur Pupillomotorik, Korneal- & vestibulookulärer Reflex waren erhalten. Die initiale Schädel-MRT war unauffällig. Der Liquor zeigte eine mäßige Pleozytose. Eine Glukokortikoidpuls-Therapie erbrachte zunächst keine klinische Veränderung. Im Verlauf zeigten sich für BoDV-1-Enzephalitiden verdächtige MR-graphische T2- und FLAIR-Signalanhebungen u.a. in den Basalganglien und es wurden mittels indirekter Immunfluoreszenz und ELISA IgG-Antikörper gegen BoDV-1 in Serum und Liquor nachgewiesen. Auch ein BoDV-1-ELISpot war hoch positiv, während ein direkter Virusnachweis mittels Liquor-PCR nie gelang. Ab Tag 25 nach Krankheitsbeginn verbesserte sich der klinische Zustand; der Patient bot zunächst aggressives und selbstgefährdendes Verhalten, das sich im Verlauf deutlich besserte und er zunehmend adäquater und kommunikationsfähiger wurde.
Eine Therapie mit Favipiravir und Prednisolon wurde eingeleitet. Es zeigte sich eine Paraplegie passend zu der langstreckige Myelonbeteiligung im spinalen MRT, zusätzlich fanden sich Anti-GFAP-Antikörper. Mittlerweile (Tag 120 nach Krankheitsbeginn) ist die neurologische Symptomatik unter fortgeführter Therapie mit Favipiravir, Prednisolon und Mycophenolat mofetil (als Kortison-sparendes Immunsuppressivum) weiter rückläufig. Der Patient ist wach, kooperativ und hat eine Paraparese (Kraftgrade 2/5, Modified Rankin Scale [mRS] 4).
Diskussion: Bei dem berichteten Patienten handelt es sich um erst die vierte bekannte Person, der eine BoDV-1-Enzephalitis längere Zeit überlebte. Eine klinische Verbesserung trat zeitverzögert auf die Glukokortikoidpuls-Therapie auf. Daten, wie lange die Therapie (antiviral und immunsuppressiv) fortgeführt werden sollte, existieren bislang nicht; ebenso ist unklar, welche Plasmakonzentration von Favipiravir angestrebt werden sollte. Da das Virus im zentralen Nervensystem persistiert, ist die Therapie wahrscheinlich lebenslang nötig. Auch sind genetische Faktoren (unser und ein weiterer Überlebender sind nicht-kaukasischer Abstammung) hier nicht auszuschließen.
Einschränkend muss erwähnt werden, dass ein direkter Virusnachweis mittels PCR bisher mehrfach nicht gelang, wodurch der Fall nicht die Fallkriterien einer definitiven BoDV-1-Enzephalitis erfüllt, was aber bei der bekannten eingeschränkten Sensitivität der BoDV-1-PCR aus Liquor, insbesondere im Zeitraum nach Serokonversion, nicht ganz ungewöhnlich ist. Es ist zu diskutieren, ob dies bereits als ein möglicher Hinweis für eine bessere Prognose zu werten ist, da auch bei den weiteren Langzeitüberlebenden kein direkter Pathogennachweis gelang.

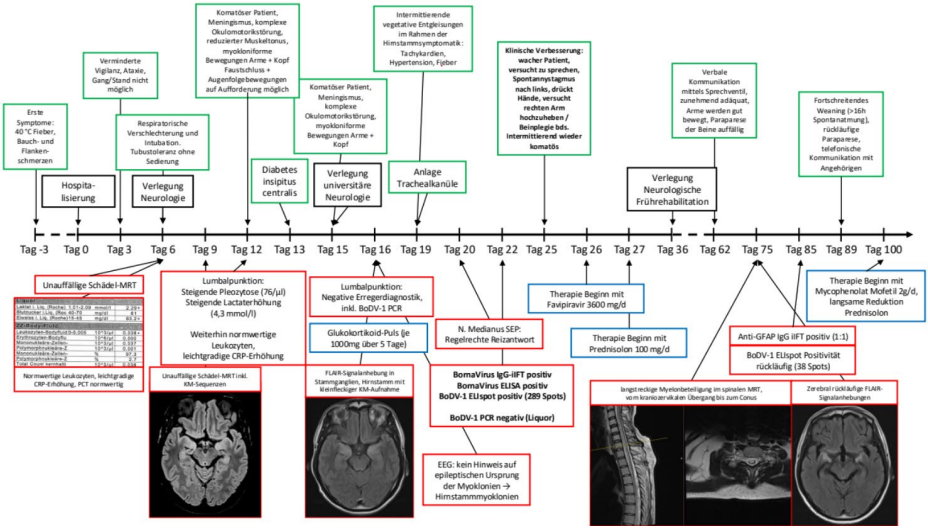


Abbildung 1: Timeline des Patienten mit Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) Encephalitis
Grün: Klinischer Verlauf, Rot: Diagnostik, Blau: Therapie
CRP: C-Reaktives-Protein, EEG: Elektroenzephalogramm, iIFT: indirekte Immunfluoreszenz, KM: Kontrastmittel (Gadovist®), PCT: Procalcitonin, SEP: Sensibel evozierte Potentiale

DGN-WP-221

Langzeit-Prognose bei akuter bakterieller Meningitis: Ergebnisse von 302 Patienten einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie (MENINT)

Stefanie Völk[1], Uwe Ködel[1], Jan Bewersdorf[2], Susanne Dyckhoff-Shen[3], Marcel Müller[4], Doris Lindörfer[5,6], Matthias Wittstock[7], Simone Constanze Tauber[8], Sebastian Luger[9,10], Piergiorgio Lochner[11], Silvia Schönenberger[12], Patrick Schramm[13,14], Omar Abdallah Omar Alhaj Omar[14], Stefan T. Gerner[15], Joachim Scheßl[16], Annette Spreer[17,18], Jens Minnerup[19,20], Albrecht Günther[21], Benjamin Knier[22,23], Dominik Michalski[24], Johann Pelz[24], Gabor Nagy[25], Julian Bösel[26], Markus Pfirrmann[4], Ilias Masouris[1], Konstantin Pusl[1], Hans-Walter Pfister[1], Matthias Klein[1]

[1]Ludwig Maximilians University, Department of Neurology, Munich, Germany, [2]Yale School of Medicine, New Haven, United States, [3]Ludwig Maximilians University, Munich, Germany, [4]Ludwig Maximilians University, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Munich, Germany, [5]Technical University TUM, Munich, Germany, [6]Ludwig Maximilians University, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Munich, Germany, [7]University Medicine Rostock, Department of Neurology, Rostock, Germany, [8]University Hospital RWTH, Department of Neurology, Aachen, Germany, [9]Goethe University, Frankfurt/Main, Germany, [10]RKH Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Germany, [11]Saarland University Medical Center, Department of Neurology, Homburg, Germany, [12]Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany, [13]University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Neurology, Dresden, Germany, [14]Justus Liebig University, Department of Neurology, Giessen, Germany, [15]Friedrich-Alexander University, Department of Neurology, Erlangen, Germany, [16]Klinikum Mainkofen, Mainkofen, Germany, [17]Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Germany, [18]University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Department of Anaesthesiology, Mainz, Germany, [19]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Luebeck, Germany, [20]Klinik für Neurologie, Münster, Germany, [21]University Hospital Jena, Jena, Germany, [22]Diak Klinikum Landkreis Schwäbisch Hall, Department of Neurology, Schwäbisch Hall, Germany, [23]Technical University TUM, Klinikum Rechts der Isar, Munich, Germany, [24]University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany, [25]Klinikum Kassel, Department of Neurology, Kassel, Germany, [26]Friedrich-Ebert Krankenhaus, Neumünster, Germany

Hintergrund: Bei der akuten bakteriellen Meningitis handelt es sich um eine schwere Erkrankung: ca. 15% der Patienten versterben in der Akutphase und bis zu 50% der Überlebenden leiden unter Folgeschäden zum Zeitpunkt der Entlassung / Verlegung aus dem Akutkrankenhaus. Bis heute gibt es nur wenige Daten zu den Langzeitfolgen im Erwachsenenalter.
Ziele: Ziel der Arbeit war, die Langzeitprognose 6-12 Monate nach akuter bakterieller Meningitis zu untersuchen.
Methoden: In einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie wurde die Prognose von Patienten nach akuter bakterieller MENingitis die auf einer INTensivstationen behandelt wurde nach Erkrankung untersucht (MENINT). Dazu wurden Daten von Patienten an 15 Zentren in der Akutphase erfasst und Patienten und/oder Angehörige zum Zeitpunkt 6-12 Monate nach Entlassung mittels strukturiertem Telefoninterview befragt.
Ergebnisse: Insgesamt wurden n=302 Patienten mit akuter bakterieller Meningitis in die Studie eingeschlossen. Die häufigsten Erreger waren Streptococcus pneumoniae (54%), andere Streptokokken (11%), Listeria monozytogenes (6%) und Haemophilus influenzae (5%). Die häufigsten Komplikationen in der Akutphase waren das Auftreten einer Lungenentzündung (21,2%), einer respiratorischen Insuffizienz (14,2%), eines septischen Schocks (13,2%), zerebraler Ischämien (12,6%) und einer Ventrikulitis (11,9%). Die Sterblichkeit in der Akutphase betrug 15,3% (Abbildung 1). Von den überlebenden Patienten wurden 48% nach Hause entlassen; bei 37,4% erfolgte die Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung und 14,6% wurden in ein anderes Krankenhaus verlegt. Eine Nachverfolgung war bei n=175 überlebenden Patienten möglich (Abbildung 1). Innerhalb der Nachverfolgungsperiode nach Krankenhausentlassung verschlechterte sich der Zustand bei 24% der Patienten, es verstarben n=9 (5,1%) Patienten (Abbildung 2). Bei 17,1% kam es zu einer Verbesserung. Zum Zeitpunkt der Nachverfolgung 6-12 Monate nach Erkrankung fand sich ein gutes Outcome (mRS 0 oder 1) bei n=94/175 Patienten (53,7%). Folgende Grunderkrankungen bzw. Faktoren bei Diagnosestellung waren mit einer ungünstigen Prognose (mRS 2-6 und gleichzeitig mRS schlechter als vor der Erkrankung) nach 6-12 Monaten assoziiert: Diabetes mellitus [OR 3,28 (95%KI 1,51-7,10)], maligne Vorerkrankungen [OR 4,05 (95% KI 1,67-9,79)], Vigilanzstörung [OR 3,96 (95%KI 2,02-7,76)], positive Blutkulturen [OR 1,97 (95% KI (1,11-3,49)] und das Vorliegen einer Pneumonie [OR 2,97 (95%KI 1,04-8,48)].

Das Vorliegen von Kopfschmerzen [OR 0,43 (0,21-0,89)], Übelkeit [OR 0,35 (95%KI 0,18-0,66)], Erbrechen [OR 0,51 (95%KI 0,23-0,98)] oder einer fehlenden oder nur milden Vigilanzminderung mit GCS 13-15 bei Aufnahme [OR 0,31 (95%KI 0,17-0,57)] und eine kurze Symptomdauer von <24h [OR 0,48 (95%KI 0,26-0,89)] war mit einer guten Prognose (mRS 0 oder 1 bzw. mRS wie vor der Erkrankung) assoziiert.

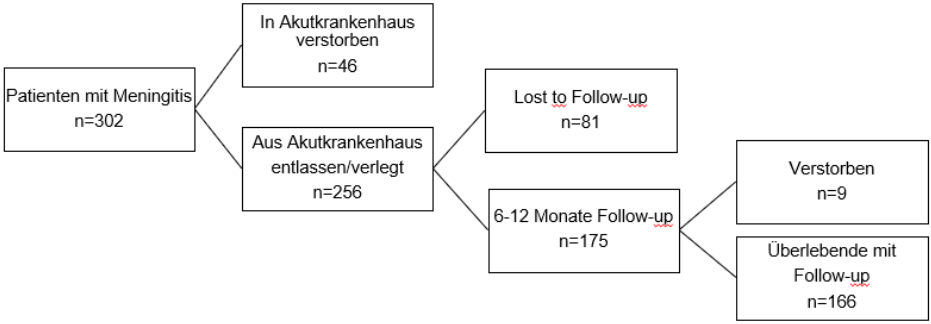


Abbildung 1.

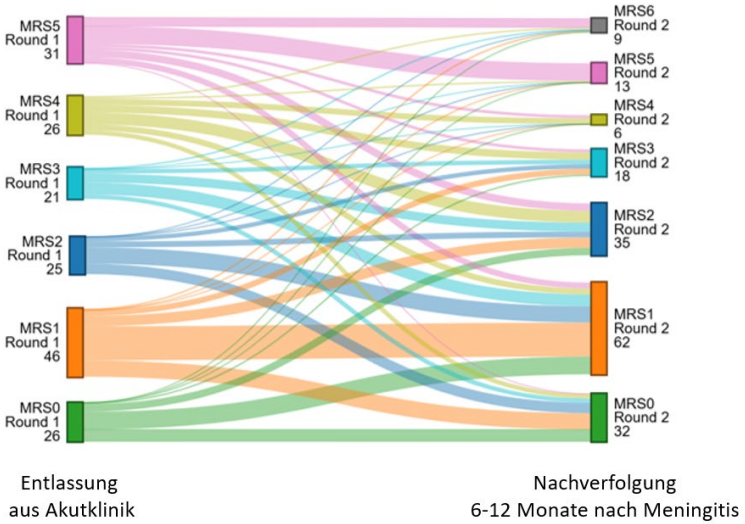


Abbildung 2.

Schlussfolgerungen: Die Sterblichkeit in der Akutphase ist mit 15% weiterhin hoch. 6-12 Monate nach der Erkrankung liegen bei über der Hälfte der Überlebenden noch signifikante klinische Defizite vor. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass nach bakterieller Meningitis bei einem signifikanten Anteil der Überlebenden auch 6-12 Monate nach Erkrankung mit neurologischen Beeinträchtigungen zu rechnen ist.
Anmerkung: Es handelt sich um ein IGNITE-Projekt.

DGN-WP-352

Immunantworten als Schlüssel zum Überleben bei der Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie nach virus-spezifischer T-Zell-Therapie

Lea Grote-Levi[1], Zhenhua Zhang[2], Nora Möhn[1], Agnes Bonifacius[3], Sandra Nay[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Franz Felix Konen[1], Kevin Karacondi[1], Rainer Blasczyk[3], Günter U. Höglinger[4], Britta Eiz-Vesper[3], Britta Maecker-Kolhoff[5], Xun Jiang[2], Liang Zhou[2], Ahmed Alaswad[2], Jierong Han[2], Yihan Zhang[2], Xichen Bao[6], Chengjian Xu[2], Yang Li[2], Thomas Skripuletz[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland, [2]Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin (CiiM), Bioinformatik der Individualisierten Medizin, Hannover, Deutschland, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Hannover, Deutschland, [4]LMU Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [5]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland, [6]Chinesische Akademie der Wissenschaften, Center for Cell Lineage Atlas, Guangzhou, China

Hintergrund: Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine häufig tödlich verlaufende, durch das JC-Virus ausgelöste Infektion des zentralen Nervensystems bei immungeschwächten Personen. Die direkt isolierte allogene virusspezifische (DIAVIS) T-Zelltherapie wurde kürzlich mit verbessertem Überleben bei ausgewählten Patient:innen in Verbindung gebracht, jedoch bleibt die Sterblichkeit hoch und die Faktoren, die das Überleben bestimmen, sind bislang unklar.

Ziele: Ziel der Studie ist es, immunologische Parameter, die mit dem Überleben nach DIAVIS-T-Zelltherapie bei PML assoziiert sind, zu identifizieren sowie prädiktive Marker für den Therapieerfolg zu bestimmen.

Fragestellung: Welche immunologischen Profile unterscheiden Überlebende von Nicht-Überlebenden vor Therapiebeginn? Welche Mechanismen der Zell-Zell-Kommunikation sind mit dem Überleben assoziiert? Kann das Überleben anhand von Single Cell-Transkriptionsprofilen vor Therapiebeginn vorhergesagt werden?

Methoden: Es wurde eine longitudinale Single Cell-RNA-Sequenzierung einschließlich gleichzeitiger Analyse von Zelloberflächenmarkern mit peripheren mononukleären Blutzellen von 26 PML-Patient:innen durchgeführt, die mit DIAVIS-T-Zellen behandelt wurden. Zur Identifikation überlebensassoziierter Immunparameter wurden differentielle Expressionsanalysen, ligand-rezeptorbasierte Modellierungen der Zell-Zell-Kommunikation sowie Pseudotime-Trajektorienanalysen eingesetzt. Zusätzlich wurden maschinelle Lernmodelle auf prätherapeutischen Einzelzellprofilen trainiert, um das Überleben vorherzusagen.

Ergebnisse: Fünfzehn Patient:innen überlebten mit anhaltender klinischer Stabilisierung oder Verbesserung, während elf innerhalb eines Medians von 94 Tagen (IQR 72-131) nach Therapiebeginn verstarben. Demografische, klinische und virologische Parameter vor Therapiebeginn unterschieden sich zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden nicht. Überlebende zeigten jedoch bereits vor Therapiebeginn eine charakteristische Immunlandschaft mit koordinierter Aktivierung von $CD8^+$-T-Zellen und Monozyten. Eine durch IFN-γ vermittelte Signalübertragung zwischen diesen Zelltypen war ein zentrales und anhaltendes Merkmal des Überlebens. Nach der Therapie wurden zytotoxische Programme der $CD8^+$-T-Zellen weiter verstärkt und begleitet von einer dynamischen Umgestaltung der angeborenen und adaptiven Immuninteraktionen. Maschinelle Lernmodelle konnten das Überleben mit hoher Genauigkeit vorhersagen (AUC 0,87 in der Kreuzvalidierung und 0,79 in einer unabhängigen Validierung) und identifizierten Gene der Immunaktivierung und antiviralen Zellmigration, einschließlich CCL5, als wichtige Prädiktoren.

Schlussfolgerungen: Das Überleben nach DIAVIS-T-Zelltherapie bei PML ist mit einem bereits vorhandenen, funktionell voraktivierten $CD8^+$-Effektorgedächtnis-T-Zellkompartiment sowie einer anhaltenden IFN-γ-abhängigen Interaktion mit Monozyten verbunden. Die Analyse liefert erstmals eine molekulare Charakterisierung der Unterschiede im Überleben nach virus-spezifischer T-Zelltherapie bei PML und identifiziert potenzielle Biomarker, die zur besseren Patientenselektion und Optimierung zukünftiger Immuntherapien beitragen können.

DGN-WP-380

Zerebrale Toxoplasmose: Vom zerebralen Metastasenverdacht über histopathologisch vermutete Vaskulitis bis zur Erstdiagnose einer HIV-Infektion – ein Fallbericht

Mona Grewe[1], Karolin Knöpke[1], Annemarie Blücher[1], Mohammad Manar Sabbagh[2], Ansgar Dellmann[3], Klaus Zweckberger[2], Annette Spreer[1]

[1]Städtisches Klinikum Braunschweig, Neurologie, Braunschweig, Deutschland, [2]Städtisches Klinikum Braunschweig, Neurochirurgie, Braunschweig, Deutschland, [3]Städtisches Klinikum Braunschweig, Pathologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund: Zerebrale Läsionen stellen eine diagnostische Herausforderung dar und umfassen entzündliche, neoplastische und infektiöse Ursachen. Nicht selten führen sie zu invasiver Diagnostik. Und auch eine histopathologische Einordnung kann zunächst die diagnostischen Wege in falsche Richtungen leiten.

Fallbeschreibung: Eine 68-jährige Patientin wurde initial neurochirurgisch zugewiesen bei dringendem V. a. zerebrale Metastasen ungeklärten Primärtumors, es erfolgte eine mikrochirurgische Exstirpation. Histopathologisch ergab sich im Gegensatz zum initialen Tumorverdacht die Diagnose eine entzündliche Genese im Sinne einer zerebralen Vaskulitis. Im weiteren Verlauf zeigten sich progrediente, multifokale zerebrale Läsionen mit perifokalem Ödem und leptomeningealer Kontrastmittelaufnahme. Vaskulitis-typische Großgefäßveränderungen waren nicht nachweisbar. Hingegen zeigte sich im Rahmen der neurologischen Abklärung der Nachweis einer bislang nicht bekannten HIV-Infektion. Die Liquoruntersuchung ergab eine leichte Pleozytose und letztendlich einen positiven Nachweis von Toxoplasma gondii mittels PCR im Liquor sowie eine positive Serologie, sodass die Diagnose einer zerebralen Toxoplasmose als opportunistische Infektion im Rahmen eines Acquired Immune Deficiency Syndrome gestellt wurde. Unter Therapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure zeigte sich eine radiologische Regredienz der Läsionen und des perifokalen Ödems. Hinweise auf ein Immunrekonstitutionssyndrom ergaben sich nicht.

Diskussion: Der Fall zeigt exemplarisch die Schwierigkeiten und diagnostischen Herausforderungen der Einordnung zentralnervöser Raumforderungen. Insbesondere ist die Bedeutung der Erregerdiagnostik in der Differenzialdiagnostik tumoröser, vaskulitischer und entzündlicher ZNS-Prozesse zu betonen. Auch bei histopathologisch gestellter Diagnose einer Vaskulitis sind infektiöse Ursachen möglich, in unserem Fall gelang auf dem Boden der begründeten Verdachtsdiagnose der direkte Erregernachweis und ermöglichte eine spezifische Therapie.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall unterstreicht die Bedeutung einer multimodalen Diagnostik und interdisziplinären Bewertung bei unklaren zerebralen Raumforderungen. Einzelne Befunde – sei es radiologisch, histopathologisch oder laborchemisch – reichen nicht für eine Diagnose und müssen stets kritisch hinterfragt und im Gesamtkontext interpretiert werden. Und nicht vergessen: An infektiöse ZNS-Erkrankung denken, diagnostizieren und kausal behandeln!

DGN-WP-451

Metabolom bei Neuroborreliose - Kynurenin als Marker

Niklas Jahn[1], Sandra Nay[1], Thomas Skripuletz[1], Frank Pessler[2], Kurt-Wolfram Sühs[1]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland,
[2]TWINCORE Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Neuroborreliose ist eine seltene Manifestation der Borreliose, welche durch eine Infektion mit dem Spirochäten Borrelia burgdorferi ausgelöst wird. Eine frühzeitige Diagnose bleibt aufgrund der teils mannigfaltigen und unspezifischen Symptomatik ebenso wie aufgrund der langdauernden laborchemischen Analysen eine Herausforderung. Die komplexen zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge, welche bei der Neuroborreliose vorliegen und die im Einzelfall die spezifische Symptomatik auslösen, sind bisher nur insuffizient geklärt.
Ziele: Anknüpfend an vorangegangene Erkenntnisse war das Ziel dieser Arbeit das Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge während der Neuroborreliose zu erweitern. Ein verbessertes Verständnis der Pathogenese sowie die Identifikation potentieller Biomarker könnte entscheidend dazu beitragen, die Diagnose und die Früherkennung von Risikopatienten zu verbessern.
Fragestellung: Welche Veränderungen des Metabolit-Profils lassen sich im Liquor von Patienten mit Neuroborreliose identifizieren und welche Unterschiede gibt es zu non-inflammatorischen Kontrollen? Lassen sich innerhalb der Gruppe der Neuroborreliose anhand ihrer Symptomatik Subgruppen identifizieren, welche korrelierend Diskrepanzen im Metabolom-Profil aufweisen? Lassen sich generell spezifische Biomarker identifizieren, welche die Diagnostik erleichtern könnten?
Methoden: Prospektiv gesammelte Liquorproben wurden einer gerichteten Metabolom-Analyse mittels Massenspektrometrie zugeführt (Biocrates Absolute IDQ® p180 kit, Auswertung: MetIDQ und MetaboAnalyst 6.0). Verglichen wurde zunächst das Metabolit-Profil von Patienten mit Neuroborreliose (n = 29), welche über den positiven liquorchemischen Nachweis von positiven Borrelien-Antikörper-Spezifitäts-Indices definiert wurden, mit non-inflammatorischen Kontrollen (n = 33). Innerhalb der Neuroborreliose erfolgte eine klinische Aufschlüsselung anhand der Symptomatik (Hirnnerven, Bannwarth-Syndrom/Schmerzen, meningitisches Syndrom, Myelitis, Enzephalitis), um metabolomische Unterschiede zwischen diesen auszuwerten.
Ergebnisse: Die Datensätze der gezielten Liquor-Metabolom-Untersuchung wurden mittels PLS-DA (Partial-Least-Squares-Diskriminanzanalyse) analysiert. Die kreuzvalidierten PLS-DA-Plots (*Abbildung 1*) zeigten eine deutliche Trennung zwischen non-inflammatorischer Kontroll- und Borreliose-Gruppe. Für 85 Metaboliten ergaben sich signifikant höhere Konzentrationen in der Neuroborreliose-Gruppe. Übereinstimmend mit vorherigen Erkenntnissen weisen die Profile u. a. auf eine Aktivierung verschiedener Aminosäure- und Fettsäure-Stoffwechselwege, primär dem Tryptophan-Kynurenin-NAD+ Stoffwechselweg, hin.
Schlussfolgerungen: Die Untersuchung der Liquor-Metabolom-Profile von Patientin mit Neuroborreliose im Vergleich zu einer Kontrollkohorte zeigte signifikante Unterschiede zwischen den analysierten Gruppen. Zusätzlich konnte Kynurenin als möglicher Biomarker für Neuroborreliose identifiziert werden. Die Ergebnisse der einzelnen Symptomgruppen befinden sich zum aktuellen Zeitpunkt noch in Analyse.

DGN-WP-480

Milde Encephalopathie mit reversibler splenialer Lesion (MERS) als Mimikry eines malignen Glioms – Ein Fallbericht

Dimitra Qirjako[1], Katrin Thies[1], Christian Roth[1]
[1]*Klinikum Kassel, Kassel, Deutschland*

Hintergrund: Das reversible spleniale Läsionssyndrom (RESLES) ist eine seltene klinisch-radiologische Entität mit passagerer diffusionsgestörter Läsion im Splenium des Corpus callosum. Als morphologisches Korrelat wird ein passageres Ödem der Myelinscheiden diskutiert. RESLES tritt in unterschiedlichen klinischen Kontexten auf, insbesondere bei Infektionen, metabolischen Dysregulationen oder medikamentösen Einflüssen, kann jedoch auch ohne eindeutig identifizierbare Ursache beobachtet werden.
Fallpräsentation: Eine 70-jährige Patientin stellte sich zunächst unter dem Verdacht einer Raumforderung im Bereich des hinteren Balkens bei den Kollegen der Neurochirurgie vor. In der kontrastmittelgestützten cMRT zeigte sich eine Läsion im Splenium corporis callosi in der DWI und T2 Wichtung mit ausgedehnter KM- Aufnahme vereinbar mit dem Verdacht auf ein Glioblastom.
In der klinischen Untersuchung zeigten sich eine unscharfe Orientierung sowie Störungen von Konzentration und Merkfähigkeit ohne weitere neurologische Defizite. Neuropsychologisch zeigten sich multidomänale kognitive Defizite mit Störungen der visuellen Wahrnehmung, der Aufmerksamkeit, der verbalen Mnestik sowie exekutiver Funktionen. Es wurde eine Therapie mit Dexamethason eingeleitet.
Am zweiten Tag erfolgte eine stereotaktische Biopsie. Die initiale histopathologische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf ein malignes Gliom oder eine Metastase, jedoch entzündliche Veränderungen. Die Lumbalpunktion ergab eine milde lymphomonozytäre Pleozytose (19 Zellen/µl) mit Schrankenfunktionsstörung (QAlb 68mg/dl) ohne intrathekale Ig-Synthese. Bei Zustand nach Hirnbiopsie war am ehesten von einer Reizpleozytose auszugehen.
Laborchemisch fanden sich niedrig-titrige ANA (1:320), RP155-Antikörper sowie positive Borrelien-IgM-Antikörper im Serum. Die Patientin zeigte keine klinischen Hinweise auf eine Sklerodermie oder systemische Sklerose. Eine erneute cMRT inklusive MR-Spektroskopie zeigte unter Corticosteroidtherapie ein rückläufiges Kontrastmittelenhancement.
Die MR-Spektroskopie im Bereich der Biopsiehöhle und des angrenzenden Gewebes ergab den Verdacht auf ein Lymphom. Die Biopsie wurde konsiliarisch neuropathologisch referenzbegutachtet. Es zeigten sich Zeichen einer früh-aktiven entzündlich-entmarkenden Läsion mit Komplementaktivierung sowie IgM- und IgG-Ablagerungen in Myelin-phagozytierenden Makrophagen. Ein Lymphom oder andere entzündliche ZNS-Erkrankungen konnten nicht nachgewiesen werden.
Die erneute cMRT zeigte eine deutliche Befundregredienz ohne pathologische Kontrastmittelaufnahme. In der Verlaufslumbalpunktion zeigte sich eine rückläufige Zellzahl sowie eine gebesserte Schrankenfunktion.
Schlussfolgerungen: Der Fall spricht für eine reversible spleniale Läsion (RESLES) mit initial tumorverdächtigem Erscheinungsbild. Die Diskrepanz zwischen radiologischem Malignitätsverdacht und histologisch gesichertem entzündlich-entmarkendem Prozess sowie die Regredienz unter Steroidtherapie sind dabei richtungsweisend.
Es ergab sich kein klares ätiologisches Korrelat, sodass am ehesten von einer monophasischen, möglicherweise periinfektiösen Genese auszugehen ist.
Der Fall unterstreicht die Bedeutung von RESLES als wichtige Differenzialdiagnose bei Läsionen des Corpus callosum und die Relevanz histologischer Sicherung.

DGN-WP-497

Neuroretinitis: eine wichtige, aber seltene Differentialdiagnose bei okulären Sehstörungen

Bianca Nadjafi[1], Holger Rambold[1,2]
[1]InnKlinikum Altötting und Mühldorf, Neurologische Klinik, Altötting, Deutschland, [2]Universität Regensburg, Klinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Neuroretinitis ist eine seltene entzündliche Optikusneuropathie, charakterisiert durch Papillenödem und eine verzögert einsetzende Makulasternfigur infolge lipidreicher Exsudation. Ätiologisch handelt es sich überwiegend um infektiöse Ursachen, wobei *Bartonella henselae* die häufigste Genese darstellt (2/3 der Fälle).
Weitere infektiöse sowie selten nichtinfektiöse Ursachen (z.B. virale, bakterielle oder entzündlich-autoimmune Genesen) sind möglich. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung typischerweise mit akuter oder subakuter Visusminderung, unspezifischen Gesichtsfeldausfällen und gelegentlich okulären Schmerzen.
Bei immunkompetenten Patienten treten häufig milde Verläufe mit guter Prognose auf. Immunsupprimierte Patienten zeigen hingegen häufiger bilaterale oder atypische Verläufe sowie ein erweitertes Erregerspektrum mit opportunistischen Infektionen. Die Therapie ist bei infektiösen Ursachen primär antiinfektiv, während die Wirksamkeit von Kortikosteroide unklar ist.
Ziele: Ziel ist die vergleichende Analyse dreier Fälle von Neuroretinitis unterschiedlicher Ätiologie unter Berücksichtigung des Immunstatus.
Fragestellung: Welche klinischen, ätiologischen und diagnostischen Unterschiede zeigen sich bei Neuroretinitis anhand von Fallbeispielen?
Methoden: Fallanalyse von drei stationär behandelten Patienten mit klinischem Bild einer Neuroretinitis. Die Diagnostik umfasste neurologische und ophthalmologische Untersuchungen einschließlich Fundoskopie, Perimetrie und visuell evozierter Potentiale (VEP) sowie cMRT, Liquoruntersuchungen und infektiologische Serologien. Anamnestische Angaben zu Vorerkrankungen, Immunstatus und Expositionen wurden in die differenzialdiagnostische Einordnung einbezogen.
Ergebnisse: Bei allen Patienten zeigte sich eine Visusminderung mit Papillenödem und Makulastern im Sinne einer Neuroretinitis im Mittel nach 9 Tagen. Fall-1 präsentierte sich mit akutem Visusverlust und zentralem Skotom links sowie okulären Bewegungsschmerzen. Im Liquor zeigte sich eine CMV-IgG-Positivität. Unter Steroidtherapie (Primär V.a. eine Opticus Neuritis) kam es zu einer raschen Besserung.
Ein Jahr nach Diagnosestellung bestanden noch leichte visuelle Defizite. Fall-2 entwickelte initial temporale Kopfschmerzen und Photophobie, gefolgt von einer bilateralen Visusminderung. Es bestand eine Lymphadenopathie. Bei Katzenkontakt und Immunsuppression wurde eine Bartonellen-assoziierte Neuroretinitis vermutet, eine Lymphbiopsie erfolgte nicht. Serologisch gelang kein Erregernachweis. Unter Therapie mit Azithromycin zeigte sich eine Besserung der Symptomatik.
Nach vier Monaten auch eine Besserung in der Schwellenperimetrie. Fall-3 zeigte eine progrediente bilaterale Visusminderung mit okzipitalen Kopfschmerzen. Die Diagnostik blieb unauffällig. Eine infektiöse Genese konnte nicht nachgewiesen werden, sodass eine nichtinfektiöse Ursache diskutiert wurde.
Schlussfolgerungen: Neuroretinitis erfordert aufgrund des heterogenen Spektrums eine frühzeitige differenzialdiagnostische Abklärung. Die Diagnose wird oft erst verspätet gestellt und zunächst eine Opticus Neuritis oder NAION vermutet. Neben infektiösen Ursachen sind weitere Genesen zu berücksichtigen. Bildgebende Verfahren wie OCT sowie erweiterte Diagnostik können, insbesondere bei unklaren oder atypischen Verläufen, zur ätiologischen Zuordnung und Therapieentscheidung beitragen.

	Patient-1	Patient-2	Patient-3
Geschlecht	Weiblich	Männlich	Männlich
Alter	39	57	48
Vorerkrankungen	-	Lebertransplantation, arterielle Hypertonie	Epilepsie, arterielle Hypertonie
Expositionen	-	Katzenkontakt	-
Immunsuppression	-	+	-
Dauer bis Aufnahme	Akut (2 Tage)	Subakut (4 Tage)	Subakut (9 Tage)
Leitsymptome	Visusminderung, Skotom	Kopfschmerzen, Photophobie	Visusminderung, Kopfschmerzen
Bulbus-Schmerz	Superior/inferior	-	-
Seitenbefall	links	beidseits	beidseits
Fundus-Papillenödem	+ Bei Aufnahme	+ Bei Aufnahme	+ Bei Aufnahme
Fundus-Makulastern	9 Tagen nach Symptombeginn	8 Tagen nach Symptombeginn	10 Tagen nach Symptombeginn
Systemische Symptome	-	-	-
Lymphadenopathie	-	+	-
Perimetrie	Gesichtsfeldausfall links	Gesichtsfeldausfall beidseits	Nicht durchführbar
VEP	P100-Verzögerung, Amplitudenverlust	P100-Verzögerung, Amplitudenverlust	Regelrecht
Serologie	Unauffälliger Befund	Unauffälliger Befund	Unauffälliger Befund
Liquordiagnostik	CMV-IgG+	Unauffälliger Befund	Unauffälliger Befund
Ätiologie	CMV-assoziiert	v.a. Bartonellen	unklar
Therapie	1g-Prednisolon 5 Tage	Azithromycin 7 Tage	Keine
Verlauf	gebessert	gebessert	gebessert
Diagnose	Neuroretinitis links, Folge einer CMV-Infektion	v.a. Bartonellen-Infektion mit Neuroretinitis	Neuroretinitis beidseits

Tabelle.

DGN-WP-541

Akute longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM) als Manifestation einer Neuroborreliose bei einem 38-jährigen Mann – ein Fallbericht

Silja Richter[1], Ralf Nießer[1], Christian Böhm[1], Christina Raab[1], Jan Liman[1]
[1]*Klinik für Neurologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland*

Hintergrund: Die longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM) beschreibt entzündliche Läsionen im Bereich des Rückenmarks mit einer Längenausdehnung über mindestens drei Wirbelkörpersegmente. Sie tritt typischerweise im Zusammenhang mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), MOG-Antikörper-assoziierter Erkrankung (MOGAD), Multipler Sklerose, systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes, dem Sjögren-Syndrom oder der Sarkoidose auf, kann aber auch paraneoplastisch, (post)infektiös oder idiopathisch bedingt sein (Abbas et al, Neuroimmunology Reports, 2025).

Fallbericht: Ein 38-jähriger, zuvor gesunder Patient stellte sich mit seit etwa zwei Wochen bestehenden zerviko-nuchalen Schmerzen sowie einer seit vier bis fünf Tagen progredienten, proximal betonten Parese des rechten Armes vor. Begleitend bestanden eine Hypästhesie im zervikalen Dermatom C3/C4 sowie im Bereich des gesamten rechten Oberarms und der medialen Unterarmseite. Klinisch zeigten sich zudem beidseits abgeschwächte Muskeleigenreflexe der oberen Extremitäten. Die MRT-Untersuchung der Halswirbelsäule ergab ein aufgetriebenes Myelon mit einer maximalen Ausdehnung von 11 mm sowie zentral gelegene langstreckig ödematöse Signalveränderungen von HWK 1 bis HWK 6, vereinbar mit einer transversen Myelitis. Elektrophysiologisch zeigte sich eine erhöhte Entladungsrate im rechten Deltoideus- und Bizepsmuskel als Hinweis auf eine periphere Beteiligung.

Die Neurosonographie der zervikalen Nervenwurzeln C5 bis C7 sowie des Plexus brachialis rechts imponierte jeweils unauffällig. Die kraniale MRT und die MRT der BWS zeigten keine wegweisenden pathologischen Befunde, ebenso ergab die visuell evozierte Potenzialdiagnostik keinen pathologischen Befund. In der Liquordiagnostik fand sich eine lymphomonozytäre Pleozytose von 248/µl sowie eine leichte Schrankenfunktionsstörung mit einem erhöhten Eiweiß von 110 mg/dl. Zusätzlich bestanden eine intrathekale IgM-Synthese und oligoklonale Banden vom Typ 3.

Es erfolgte eine kalkulierte antiinfektive Therapie mit Ceftriaxon 2g täglich. Angesichts der differentialdiagnostischen Erwägung einer NMOSD bzw. MOGAD wurde zusätzlich eine hochdosierte Cortison-Stoßtherapie mit 1g täglich über fünf Tage eingeleitet, gefolgt von einer oralen gewichtsadaptierten Gabe von Prednisolon. Die weiterführende Umfelddiagnostik einschließlich laborchemischer Abklärung auf autoimmune, vitaminologische und infektiologische Ursachen ergab keine Hinweise auf alternative ätiologische Faktoren.

Serologisch und liquorchemisch zeigten sich letztendlich positive Borrelia burgdorferi-IgM- und IgG-Antikörper mit deutlich erhöhtem Antikörper spezifischen Index (AI) (IgM-AI 5,5; IgG-AI 90 (Referenz < 1,5)). Zusätzlich war der Borrelien-Blot positiv. Das orale Cortison wurde nach Bestätigung einer Neuroborreliose und Erhalt der unauffälligen Antikörperbefunde für Aquaporin-4 und MOG ausgeschlichen. Unter einer 21-tägigen Ceftriaxontherapie bildete sich die Armparese rechts nahezu vollständig zurück.

Schlussfolgerungen: Dieser Fallbericht beschreibt die Neuroborreliose als seltene Ursache einer LETM und unterstreicht die Bedeutung einer umfassenden differenzialdiagnostischen Abklärung sowie einer frühzeitig eingeleiteten kalkulierten antiinfektiven Therapie.

DGN-YT-113

Cerebrovascular manifestations of Herpes-simplex virus infection revisited: a systematic review of the literature

Veronika Kipilova[1], Larissa Hauer[2], Johann Sellner[1]
[1]*Department of Neurology, Landesklinikum Mistelbach-Gänserndorf, Mistelbach, Austria*
[2]*Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Christian Doppler Klinik, Universitätsklinikum Salzburg, Salzburg, Austria*

Introduction: Herpes simplex virus (HSV) infection is the most common cause of sporadic viral encephalitis. However, its association with cerebrovascular complications remains underrecognized and insufficiently characterized. Emerging evidence from predominantly case-based literature suggests that HSV may contribute to vascular injury through inflammatory, immune-mediated, and direct endothelial mechanisms, potentially resulting in ischemic and hemorrhagic events.

Material and Methods: We conducted a systematic review of the available literature in accordance with PRISMA guidelines. A comprehensive search was performed in PubMed, Web of Science, and Google Scholar to identify studies reporting cerebrovascular manifestations in patients with confirmed HSV infection, published between January 2000 and March 2026. The analysis considered patient demographics, HSV subtype, cerebrovascular manifestation type, neuroimaging findings, treatment strategies, and clinical outcomes.

Results: We identified a total of 100 studies comprising 62 cases of intracerebral hemorrhage, 30 of ischemic stroke, and 8 with cerebral venous sinus thrombosis. The median age was comparable across the three groups (hemorrhage: 38.5 years, range 0.5–71; ischemia: 38.5 years, range 3–79; sinus vein thrombosis: 37.5 years, range 14–59), with approximately equal sex distributions. Intracerebral hemorrhage was predominantly (93.5%) a complication of encephalitis, and in 80.6% of cases, it was located within typical HSV predilection sites.

Hemorrhage was present on the initial brain imaging in 35.5%, and hematoma evacuation was performed in 30.6% of cases. HSV-1 was the prevailing subtype (66.1%), and outcomes were unfavorable (mRS 3–6) in 48.4%, including a fatality rate of 24.2%. Patients with ischemic complications initially presented with encephalitis in 50.0% and with a stroke-like syndrome in 43.3% of cases. Vasculitis was detected in 53.3% of cases, with large-vessel involvement in 80.0% and multifocal lesions in 76.7%.

Notably, HSV-2 was disproportionately represented in ischemic cases (43.3%) compared to hemorrhagic manifestations (8.1%). Outcomes were more favorable, with a median mRS of 2 and a fatality rate of 10.0%. Cerebral venous sinus thrombosis was the least common manifestation and was associated with the best prognosis (median mRS 0, good outcome in 87.5%).

Conclusions: Our systematic review revealed that cerebrovascular complications of HSV infection are clinically significant and associated with substantial morbidity and mortality. Intracerebral hemorrhage was the most common vascular complication and occurred typically in the context of HSV-1 encephalitis, whereas ischemic stroke showed a notable association with HSV-2 infection and cerebral vasculitis. Cerebral venous sinus thrombosis was rare and carried a favorable prognosis.

Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin

DGN-WP-6

Der Ernte Dank - zwei Fallpräsentationen.

Caroline Stiel[1], Florian Losch[1], Bettina Schmitz[1]
[1]*Klinik für Neurologie - Stroke Unit - Berliner Epilepsiezentrum Vivantes, Berlin, Deutschland*

Es werden zwei Rettungsstellenfälle aus einem Nachtdienst vorgestellt.
Ein mit „Erbrechen, Schwindel und Zusammensacken" angekündigter 89-Jähriger Patient ist bei Eintreffen in der Notaufnahme komatös. Er hat eingenässt und es fallen im Verlauf Verhaltensauffälligkeiten auf (rückt sein Kissen zurecht, dann wieder Areagibilität). Die Notfalldiagnostik bei unklarer Vigilanzminderung und V.a. stattgehabten epileptischen Anfall erbringt keinen wegweisenden Hinweis. Im Verlauf berichtet die Tochter des Patienten, dass der Patient mit seiner Ehefrau wenige Stunden zuvor im Wald Pilze gesammelt und verzehrt habe. Nach Rücksprache mit dem Giftnotruf der Charité stellt sich eine Pantherpilzvergiftung als wahrscheinlichste Ursache der Symptomatik heraus. Der Patient wird kurzfristig aufgrund hypertensiver Blutdruckwerte mit Urapidil via Perfusor behandelt und auf der Stroke Unit überwacht. Nach zwei Tagen erfolgt die Entlassung nach Hause.
In derselben Nacht sucht eine Mitte 40-Jährige Patientin die Rettungsstelle auf mit „High-Gefühl" und Myoklonien, ebenfalls aufgetreten nach Konsum selbstgesammelter Pilze (am ehesten Pantherpilze). Die Patientin wird mit Aktivkohle behandelt und kurzzeitig in der Rettungsstelle überwacht. Es erfolgte ebenfalls eine rasche Komplettremission.
Pantherpilze werden häufig mit essbaren Perlpilzen verwechselt. Die enthaltenen Gifte Ibotensäure und deren aktiver Metabolit Muscimol führen in 1-2% der Vergiftungsfälle zum Tod. Das Pantherina-Syndrom setzt wenige Minuten bis zwei Stunden nach Verzehr ein und führt zu Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hautrötung und Mydriasis. Im Verlauf kommt es zu Erregungs- und Rauschzuständen, Verwirrtheit, epileptischen Anfällen und Myoklonien. In der Endphase tritt ein tiefer Schlaf sowie eine retrograde Amnesie auf. Schlimmstenfalls kann es zum Tod durch Atemlähmung kommen. Die Therapie erfolgt in erster Linie symptomatisch mit Benzodiazepinen und Flüssigkeitssubstitution, gegebenenfalls kann akut Aktivkohle gegeben werden. In schweren Fällen ist das Auspumpen des Magens und eine intensivstationäre Überwachung nötig.
Beide Fälle rufen ins Gedächtnis, dass saisonal im Herbst bei verändertem Bewusstsein, epileptischen Anfällen, Übelkeit, Durchfällen und Verwirrtheitszuständen ätiologisch an Intoxikationen zu denken ist. Insbesondere können Pilzvergiftungen genannte Beschwerden verursachen.

Quellen:

Ewald Gerhardt: Perlpilz. In: BLV Handbuch Pilze. BLV, München 2006, S. 188.
Andreas Bresinsky, Helmut Besl: Giftpilze. Ein Handbuch für Apotheker, Ärzte und Biologen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1985.
CliniTox Pflanzengifte: Aminata muscaria. Institut für Veterinärpharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich, 2024, online abgerufen am 08.02.2026.

DGN-WP-22

Pharyngeale elektrische Stimulation bei Postextubationsdysphagie nach Schlaganfall: Eine randomisierte Studie zu Krankenhauskosten aus Sicht der Krankenversicherung

Bendix Labeit[1], Anne Jung[2], Jonas von Itter[2], Inga Claus[2], Sigrid Ahring[2], Tobias Warnecke[3], Paul Muhle[2], Almut Kremer[2], Sven G. Meuth[2], Rainer Dziewas[3], Sonja Suntrup-Krüger[2]

[1]Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, [3]Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland

Hintergrund: Dysphagie ist eine häufige und klinisch relevante Komplikation nach Schlaganfall und geht mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien, Mangelernährung, verlängerte Intensivaufenthalte sowie steigenden Gesundheitskosten einher. Die pharyngeale elektrische Stimulation (PES) stellt einen neuartigen therapeutischen Ansatz dar, der die Erholung von Postextubationsdysphagie unterstützen kann.
Während klinische Effekte bereits beschrieben wurden, sind gesundheitsökonomische Auswirkungen bislang nur unzureichend untersucht.
Ziele: Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der pharyngealen elektrischen Stimulation auf die Krankenhauskosten bei Schlaganfallpatienten mit Postextubationsdysphagie aus Perspektive der Krankenversicherung zu untersuchen.
Fragestellung: Führt der Einsatz von PES im Vergleich zu einer Scheinbehandlung zu einer Reduktion der stationären Behandlungskosten bei Schlaganfallpatienten mit Postextubationsdysphagie?
Methoden: Es wurde eine sekundäre gesundheitsökonomische Analyse einer randomisierten, kontrollierten Studie durchgeführt. Insgesamt wurden 60 Schlaganfallpatienten mit Postextubationsdysphagie eingeschlossen, die randomisiert entweder einer pharyngealen elektrischen Stimulation (PES; n = 30) oder einer Scheinbehandlung ohne elektrische Stimulation (Sham; n = 30) zugeteilt wurden.
Die Akutkrankenhauskosten wurden patientenindividuell anhand des deutschen DRG-Vergütungssystems 2025 berechnet. Der Vergleich der mittleren Kosten zwischen den Gruppen erfolgte mittels einseitigem t-Test; ergänzend wurden die Kostenverteilungen explorativ mithilfe von Boxplots analysiert.
Ergebnisse: Die mittleren DRG-Kosten pro Patient betrugen in der Sham-Gruppe 22.392,89 € (SD = 14.980,84 €) und in der PES-Gruppe 18.127,20 € (SD = 7.828,65 €). Der Kostenunterschied zwischen den Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz (p = 0,087). Auffällig war jedoch das Auftreten von drei Kosten-Ausreißern (> 50.593 €) ausschließlich in der Sham-Gruppe, während in der PES-Gruppe keine vergleichbaren Ausreißer beobachtet wurden (maximale Kosten 35.257,49 €).
Schlussfolgerungen: Obwohl in dieser Pilotstichprobe kein statistisch signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Krankenhauskosten nachgewiesen werden konnte, war die pharyngeale elektrische Stimulation mit dem Ausbleiben ausgeprägter Kosten-Ausreißer assoziiert. Diese Beobachtung ist explorativ und hypothesengenerierend. Zur belastbaren Bewertung der Kosteneffektivität von PES sind größere, adäquat gepowerte gesundheitsökonomische Studien erforderlich.

DGN-WP-76

CGRP und PACAP bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Lena Gufler[1], Verena Rass[1], Ronny Beer[1], Gregor Brössner[1]
[1]*Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich*

Hintergrund: Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) ist ein neurologischer Notfall mit hoher Mortalität und häufig bleibenden neurologischen Defiziten. Ein wesentlicher Faktor für ein ungünstiges Outcome ist die *„delayed cerebral ischemia* (DCI)", die bei bis zu 30 % der Patienten auftritt. Deren frühzeitige Erkennung bleibt trotz multimodaler Überwachung schwierig, da klinische Tests nur eingeschränkt zuverlässig sind und vorhandene diagnostische Verfahren eine variable Sensitivität zeigen. Zirkulierende Biomarker, die Störungen der zerebrovaskulären Regulation widerspiegeln, könnten die Risikostratifizierung verbessern. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) sind vasoaktive Neuropeptide mit zentraler Bedeutung für neurovaskuläre Homöostase und Neuroprotektion.
Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass eine verminderte CGRP-Verfügbarkeit Vasokonstriktion und Ischämie begünstigt, während PACAP über vasodilatatorische und antiinflammatorische Mechanismen protektive Effekte entfalten kann. Systematische Studien zu den zeitlichen Veränderungen dieser Peptide nach aSAB und ihrem Zusammenhang mit DCI fehlen bislang.
Ziele: Ziel der Studie ist die erstmalige longitudinale Charakterisierung der CGRP- und PACAP-Spiegel nach aSAB in einer klinischen Kohorte sowie die Untersuchung ihrer Beziehung zu DCI, Vasospasmus und dem langfristigen funktionellen Outcome.
Fragestellung: Es wird geprüft, ob zeitliche Veränderungen von CGRP- oder PACAP-Spiegeln mit einem erhöhten Risiko für DCI oder klinisch relevante Vasospasmen assoziiert sind. Weiterhin werden Zusammenhänge mit bildgebend nachgewiesenen ischämischen Läsionen, mittels transkranieller Dopplersonographie detektierten Vasospasmen, Blutungsschwere sowie kurz- und langfristigen Outcomes analysiert. Zudem werden geschlechtsspezifische Unterschiede und mögliche Effekte einer Migräneanamnese exploriert.
Methoden: Die prospektive, longitudinale Biomarkerstudie wird im Rahmen des TROYJA-Registers („Disease trajectories of acutely brain-injured patients") an der Medizinischen Universität Innsbruck durchgeführt. Eingeschlossen werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aneurysmatischer oder nicht-aneurysmatischer SAB, bestätigt durch Bildgebung oder Liquordiagnostik. In den ersten 14 Tagen nach der Blutung werden täglich arterielle und venöse Blutproben entnommen, ergänzt durch eine standardisierte Blutabnahme nach drei Monaten. Plasma-CGRP und Serum-PACAP werden unter standardisierten präanalytischen und analytischen Bedingungen mittels validierter ELISA-Verfahren quantifiziert.
DCI wird klinisch nach internationalen Konsensuskriterien definiert; bei unklarer Befundlage dient ein Infarktnachweis in CT oder MRT als radiologisches Kriterium. Die statistische Analyse erfolgt mittels *Generalized Estimating Equations* (GEE) zur Modellierung longitudinaler Verläufe sowie multivariabler logistischer Regressionen, adjustiert für Alter, Geschlecht und Blutungsschwere.
Ergebnisse: Es wird der Einschluss von etwa 200 Patientinnen und Patienten mit 40–60 DCI-Fällen erwartet, was eine ausreichende statistische Power für die Primäranalysen gewährleistet. Durch die Integration in den TROYJA-Datensatz können die Biomarkerverläufe mit physiologischen Monitoringdaten, bildgebenden Befunden und funktionellen Langzeitergebnissen (mRS, GOSE, MoCA, EQ-5D-5L) korreliert werden.
Schlussfolgerungen: Diese Studie liefert erstmals eine longitudinale Charakterisierung der CGRP- und PACAP-Spiegel nach aSAB. Die Ergebnisse könnten neue blutbasierte Marker für zerebrovaskuläre Dysregulation identifizieren, die biomarkerbasierte Risikostratifizierung verbessern und die Grundlage für zukünftige personalisierte Therapieansätze schaffen.

DGN-WP-319

Evaluation der Gehfähigkeit bei Intensivüberlebenden mit und ohne Critical Illness Polyneuropathie / Myopathie 1,5 Jahre nach Erkrankungsbeginn

Marion Egger[1], Eva Winkler[1], Jeannine Bergmann[1], Klaus Jahn[1]
[1]*Schön Klinik Bad Aibling, Bad Aibling, Deutschland*

Hintergrund: Eine intensivmedizinische Behandlung kann mit längerfristigen physischen, psychischen und kognitiven Einschränkungen einhergehen, welche sich oft erheblich auf Aktivitäten des täglichen Lebens und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken [1].
Eine der häufigsten Manifestationen ist die Intensive Care Unit-Acquired Weakness, welche vorwiegend durch eine Critical Illness Polyneuropathie (CIP) und -Myopathie (CIM) verursacht wird [2].
Die dadurch bedingten Defizite in muskulärer und nervaler Funktion können das Gangbild und die Balance beeinträchtigen. Bisher gibt es kaum Untersuchungen hierzu, insbesondere nicht im längerfristigen Verlauf.
Ziel: Evaluation von Gangparametern bei Intensivüberlebenden 1,5 Jahre nach Erkrankungsbeginn im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.
Fragestellung: Inwiefern unterscheiden sich räumlich-zeitliche Gangparameter von Intensivüberlebenden mit und ohne CIP/CIM von gesunden Kontrollpersonen?
Methoden: Die Analyse ist Teil der prospektiven CINAMOPS Studie, durchgeführt an der Schön Klinik Bad Aibling [3]. Patienten wurden nach invasiver Beatmung (≥ 5 Tage) auf Intensivstation (ITS) und muskulärer Schwäche eingeschlossen. Die Gehfähigkeit wurde 1,5 Jahre nach Erkrankungsbeginn im Rahmen eines Hausbesuchs mit mobilen Sensoren (Mobility Lab, APDM, USA) während einer zweiminütigen Gehzeit evaluiert.
Die Testung der altersgematchten Kontrollpersonen (Einschlusskriterium: physiologisches Gangbild) erfolgte ebenfalls Zuhause. Es wurden die Gangparameter Gehgeschwindigkeit, Kadenz, Schreitlänge, Doppelstandphase und Variabilität (coefficient of variability = CV) der Schreitzeit im Gruppenvergleich mittels MANCOVA und univariaten ANCOVAS mit Post-hoc-Tests untersucht (Adjustierung der p-Werte gemäß Holm-Methode).
Ergebnisse: Die Ganganalyse wurde bei 94 Intensivüberlebenden mit CIP/CIM (62±13 Jahre, 69% männlich, Median 52 Tage auf ITS), 45 Intensivüberlenden ohne CIP/CIM (59±13 Jahre, 56% männlich, 46 Tage auf ITS) und 49 gesunden Kontrollen (60±17 Jahre, 18% männlich) durchgeführt.
Die MANCOVA ergab einen signifikanten Gruppenunterschied (Pillai-Trace = 0.234, $F(10, 360) = 4.768$, $p < 0.001$), sowie signifikante multivariate Effekte für Alter und Geschlecht. Außer für die Kadenz ergaben sich für alle Gangparameter signifikante Gruppenunterschiede, am deutlichsten bei Personen mit CIP/CIM im Vergleich zu den Kontrollen (Tabelle 1).

Parameter	Patienten mit CIP/CIM	Patienten ohne CIP/CIM	Gesunde Kontrollen	Univariate ANCOVA / Post-hoc Tests
Gehgeschwindigkeit (m/s)	0.81 ± 0.30	0.92 ± 0.23	1.01 ± 0.18	1 / 2 / 3
Kadenz (Schritte/min)	100.4 ± 15.6	105.5 ± 12.5	104.5 ± 11.5	Kein sign. Unterschied
Schreitlänge (m)	0.95 ± 0.26	1.03 ± 0.19	1.16 ± 0.15	1 / 2 / 3
Doppelstandphase (%GZ)	27.0 ± 6.8	23.7 ± 5.1	21.9 ± 3.2	1 / 3
CV der Schreitzeit (%)	4.34 ± 2.08	3.85 ± 1.71	3.04 ± 1.86	1 / 2

CV = Variationskoeffizient, GZ = Gangzyklus.1 = Signifikanter Unterschied zwischen Personen mit CIP/CIM und Kontrollen.
2 = Signifikanter Unterschied zwischen Personen ohne CIP/CIM und Kontrollen. 3 = Signifikanter Unterschied zwischen Personen mit und ohne CIP/CIM.

Tabelle 1 Statistischer Gruppenvergleich der Gangparameter.

Schlussfolgerung: Die Gehfähigkeit von Intensivüberlebenden, insbesondere von Personen mit CIP/CIM, unterscheidet sich im Langzeitverlauf signifikant von gesunden Kontrollen. Die erhöhten Werte der Doppelstandphase und der Variabilität deuten auf Balancedefizite und eine erhöhte Sturzgefahr hin. Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer langfristigen Therapie und Nachsorge von Intensivüberlebenden, insbesondere von Patienten mit CIP/CIM.

Referenzen:

1. Inoue et al. 2024, DOI:10.1002/ams2.929.
2. Kramer 2017, DOI:10.1016/j.ncl.2017.06.008.
3. Bergmann et al. 2024, DOI:10.1136/bmjopen-2023-083553.

DGN-WP-374

Lokale Thrombolysetherapie mit Alteplase als add-on bei ausgeprägter Sinus- und Hirnvenenthrombose - eine Fallserie

Irena Kovacic[1], Christina Wendl[2], Ralf Linker[3], Felix Schlachetzki[4], Lili Bruta[5]

[1]Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Neurologische Intensivstation, Regensburg, Deutschland, [2]Institut für Neuroradiologie am medbo Bezirksklinikum Regensburg, Zentrum für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Regensburg, Neuroradiologie, Regensburg, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Regensburg, Neurologie, Neurologie, Regensburg, Deutschland, [5]Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) stellen eine seltene Ursache für Schlaganfälle dar, mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2 pro 100.000 Einwohner. Trotz Einleitung einer Antikoagulation z.B. mit gewichtsadaptiertem niedermolekularem Heparin kommt es in seltenen Fällen zu schweren oder gar fatalen Verläufen, die individuell interventionell behandelt werden. Wir stellen zwei Fallberichte vor, bei denen eine lokale Thrombolyse mit Alteplase über 24 Stunden eine effektive Therapieoption darstellte.

Ziele: Ziel der Fallserie ist die Charakterisierung von Patienten mit SHVT, die eine lokale Thrombolyse ergänzend zur Standardtherapie mit Heparin erhielten. Hierzu sollen klinische Symptome, cMRT-Befunde – und insbesondere das Vorliegen gestauter Kortikalvenen als potenzieller Hochrisikomarker – sowie laborchemische Entzündungsparameter (CRP) analysiert werden.

Fragestellung: Kann die lokale Thrombolyse mit Alteplase zusätzlich zur Standardtherapie mit Heparin bei selektionierten Patienten eine effektive Therapieoption bei zerebralen Sinusvenenthrombosen darstellen?

Methoden: Aufgrund von ausgedehnter Thrombosen von Sinus und Brückenvenen erfolgte eine lokale Lysetherapie mittels Alteplase (rt-PA) 1mg/h über 24 Stunden zusätzlich zur Standardtherapie mit Heparin mittels eines Mikrokatheters in den Sinus sagittalis superior. Am Folgetag erfolgte eine bildgebende Kontrolle mittels Kernspintomografie (cMRT).

Ergebnisse: Zwei Patientinnen wurden mit Kopfschmerzen und Aphasie aufgenommen; eine Patientin zeigte zusätzlich eine Armparese rechts, die andere eine sensomotorische Hemiparese rechts. MR-tomographisch ergab sich eine ausgedehnte Sinus- und Hirnvenenthrombose (Sinus sagittalis superior, Sinus occipitalis, Sinus transversus) mit Beteiligung kortikaler Venen. Aufgrund gestauter kortikaler Venen mit drohender Stauungsblutung sowie begleitender beidseitiger Papillenschwellung als Hinweis auf erhöhten Hirndruck erfolgte zusätzlich zur Standardtherapie mit Heparin eine lokale Lysetherapie mit rt-PA (1 mg/h) über einen Mikrokatheter in den Sinus sagittalis superior über 24 Stunden. Am Folgetag zeigten sich sowohl bildgebend als auch klinisch-neurologisch eine rückläufige Symptomatik mit Verbesserung der Kopfschmerzen. Laborchemisch war das initial erhöhte CRP im Verlauf rückläufig.

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Fälle zeigen, dass eine lokale Lysetherapie mittels Mikrokatheter im Sinus sagittalis superior eine valide und risikoarme zusätzliche Therapieoption zur Standardtherapie mit Heparin darstellen kann. Insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck oder drohender Stauungsblutung könnte dieses Verfahren eine zusätzliche therapeutische Option sein, wobei sich gestaute kortikale Venen und Papillenschwellungen als mögliche Biomarker zeigten. Zudem erwies sich ein in der Akutphase erhöhtes CRP als potenzieller Indikator für ein ungünstigeres Outcome.

DGN-WP-415

Self-extubation among critically ill neurointensive patients – a retrospective monocentric study at the department of Neurology, Klinikum Kassel

Zidain Bratzler[1], Christian Roth[2]

[1]University of Southampton, Kassel School of Medicine (KSM), Southampton, United Kingdom, [2]Klinikum Kassel, Kassel, Deutschland

Background: Self-extubation (SE) is a common intensive care unit (ICU) complication. SE has been studied in general and mixed ICUs, but data from neurological/neurosurgical ICUs is scarce.
Objectives: To determine SE incidence and identify potential risk factors and outcomes of SE in a Neuro-ICU at Klinikum Kassel.
Question: What are potential risk factors, clinical consequences, and incidence of self-extubation in a specialized Neuro-ICU at Klinikum Kassel?
Methods: We retrospectively examined records of our neuro-ICU patients treated between 2015 and 2025. Adults who were mechanically ventilated for >24 hours and had at least one SE episode were analyzed. Demographics, medical history, airway and ventilation parameters, sedation, restraints, time of day, vitals, oxygenation and outcomes were extracted. Furthermore, routine controlling data (age, sex, illness severity scores) were compared between SE and non-SE patients.
Results: Among 2488 eligible patients, 27 self-extubated, corresponding to incidence of 1%. Compared with non-SE patients, SE patients were significantly younger, had higher illness severity scores, and longer ICU stays ($p = 0.05$, $p = 0.024$, and $p = 0.001$, respectively). Male sex, duration of mechanical ventilation and ICU workload scores did not differ significantly between groups. Out of 27 SE patients, 22 were awake, 20 were not sedated and 14 were ventilated in an assisted mode. 21 self-extubated during daytime shifts. 16 patients required reintubation and 24 developed respiratory complications. Oxygenation data (SO_2, pCO_2, pO_2 in blood gas analysis) did not show a significant change before and after SE, whereas heart rate and systolic blood pressure increased significantly ($p = 0.003$ and $p = 0.0003$).
Conclusion: In this Neuro-ICU, SE was rare but associated with younger age, greater illness severity and longer ICU stay. Reintubation and respiratory complications were common. Structured analgo-sedation protocols and close observation of high-risk patients, particularly during daytime weaning, may reduce SE. Larger prospective neurocritical care studies are needed to confirm these findings.

DGN-WP-452

HiCS - Schluckauf im Kleinhirn?- Fallbericht eines Hypomagnesiämie-induzierten cerebellären Syndroms

Luisa Bade[1], Jana Plemper[1]
[1]*Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer, Deutschland*

Einleitung: Während Elektrolytstörungen wie Hypokaliämien und Hypokalziämien standardmäßig erkannt werden, werden Hypomagnesiämien oftmals nicht diagnostiziert, da Magnesium keinen Standard-Laborparameter darstellt. Dennoch ist die klinische Bedeutung insbesondere schwerer Hypomagnesiämien hoch, da schwere cerebelläre Syndrome resultieren können.

Während Hypomagnesiämien bis zu 10% der Allgemeinbevölkerung betreffen, sind lediglich etwa 20 Fälle eines Hypomagnesiämie-induzierten cerebellären Syndroms (HiCS) vorbeschrieben. Hierbei ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, sodass mit diesem Fallbericht eine höhere Aufmerksamkeit für Magnesium als relevanten Laborparameter geschaffen werden soll.

Patienteninformationen: Eine 72-jährige Patientin stellte sich mit seit vier Tagen bestehenden Schwindelattacken in einer interdisziplinären Notaufnahme vor. Sie berichtete, seither nur noch mit Unterstützung stehfähig zu sein und ein Zittern der linken Hand bemerkt zu haben. Die Frequenz der Schwindelanfälle sei zunehmend, aktuell 2-3-mal täglich mit Attackendauern von 30s bis 5 Minuten.

Dem Ehemann sei während der Attacken ein rhythmisches Zucken beider Augen aufgefallen. Provokationsfaktoren wurden verneint. An relevanten Vorerkrankungen bestanden chronische Diarrhoen unklarer Genese seit mehreren Monaten sowie stattgehabte Kleinhirninfarkte mit residueller linksseitiger Hemiataxie.

Untersuchungsbefunde: Klinisch fand sich eine Ataxie im Finger-Nase-Versuch links sowie ein intermittierender Ruhetremor der linken Hand bei ansonsten unauffälligem Befund. Die beobachteten, in Ruhe einsetzenden Schwindelattacken gingen mit einem ausgeprägten horizontalen Spontannystagmus nach links mit deutlicher Verstärkung des linksseitigen Tremors einher. Anschließend war die Patientin unmittelbar reorientiert ohne Amnesie für das Ereignis.

Diagnostik: Laborchemisch präsentierte sich eine schwere Hypokalzämie von 1,55 mmol/l [korr. Ca2+, 2,2 -2,55 mmol/l] und eine mittelschwere Hypokaliämie von 2,9 mmol/l [3,4 - 4,5 mmol/l], sodass bei dieser kombinierten Elektrolytstörung Magnesium als häufig assoziierte Begleiterkrankung nachbestimmt wurde und sich mit 0,11 mmol/l deutlich supprimiert zeigte [0,66 - 0,99 mmol/l]. Im cMRT fand sich kein Nachweis einer Akutpathologie bei bekannten postischämischen Substanzdefekten cerebellär beidseits. Das EEG zeigte einen Normalbefund.

Therapeutische Interventionen: Es erfolgte eine kombinierte intravenöse und später orale Elektrolytsubstitution mittels Magnesium, Kalium sowie Calcium. Eine PPI-Dauertherapie als konkurrierende Ursache der Elektrolytstörung neben den chronischen Diarrhoen wurde beendet.

Follow-Up: Zwei Tage nach Beginn der Elektrolytsubstitution waren die Schwindelattacken vollständig regredient. Es persistierten die Ataxie im Finger-Nase-Versuch und eine Gangstörung auf dem vorbekannten Niveau als Residuen der bekannten Kleinhirninfarkte.

Diskussion: Schwindelattacken mit Spontannystagmus und Ataxie können multiple Ursachen haben. Auch eine Vestibularisparoxysmie käme differentialdiagnostisch in Betracht. Hierzu passend zeigten sich bildmorphologisch bei der Patientin beidseits entsprechende Gefäß-Nerven-Kontakte. Jedoch zeigte sich die Symptomatik nach Elektrolytsubstitution komplett regredient, sodass eine Vestibularisparoxysmie als Auslöser äußerst unwahrscheinlich ist.

Ebenfalls kann die Symptomatik im Rahmen eines (postischämischen) epileptischen Geschehens auftreten. Im geschilderten Fall bestand ein unauffälliges EEG, was die Diagnose eines Krampfanfalls zwar nicht stützt, jedoch auch nicht sicher widerlegt. Auch könnte es sich bei der Symptomatik um ein Residuum des ischämischen Kleinhirninsults handeln, jedoch ist ein verzögertes Auftreten nach Jahren sowie die vollständige Regredienz nach Elektrolytsubstitution untypisch. Unter der Gesamtkonstellation handelt es sich beim HiCS um eine seltene Ursache o.g. Symptomatik, wobei von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist, da Magnesium nicht zu den Standardparametern der meisten Laborpanels zählt.

Bei Schwindelattacken ungeklärter Genese und insbesondere bei anderweitigen Elektrolytstörungen sollte Magnesium bestimmt werden, um ein HiCS als Ursache auszuschließen und auch weniger ausgeprägte Formen als im präsentierten Fall erkennen und therapieren zu können.

DGN-WP-515

Individualisierte Ernährungsmedizin auf der Neurointensivstation - intra- und interindividuelle Unterschiede bei Ruheenergiebedarf und Katabolismus

Moritz Schmidbauer[1], Leon Gehri[1], Luka Ratkovic[1], Timon Putz[1], Johanna Bauchmüller[1], Sophie Imhof[1], Aline Landeck[1], Julia Zibold[1], Konstantinos Dimitriadis[1]
[1]*LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland*

Hintergrund: Die medizinische Ernährungstherapie (MNT) ist ein zentraler und prognoserelevanter Bestandteil der Versorgung kritisch-kranker Patient*innen mit neurologischer Grunderkrankung. Die individualisierte Steuerung der Energiezufuhr bleibt jedoch aufgrund ausgeprägter metabolischer Heterogenität schwierig. Zur patientenindividuellen Steuerung der MNT ist sowohl der Ruheenergieverbrauchs (REE), als auch das Ausmaß des vorliegenden Katabolismus entscheidend.
Zur Abschätzung des REE werden meist prädiktive Formeln (PF) eingesetzt, ihre Genauigkeit in der Neurointensivmedizin ist jedoch unzureichend untersucht. Zur Abschätzung der katabolen Stoffwechsellage hingegen werden gemäß Expertenkonsensus eine neu auftretende Hypophosphatämie sowie Insulinresistenz als Surrogate berücksichtigt.
Ziele: Ziel dieser Studie war es, Energieverbrauch und katabole Belastung in einem neurointensivmedizinischem Kollektiv zu charakterisieren und die Genauigkeit von PF zu untersuchen.
Methoden: In dieser prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie (MINCE-Register, DRKS00031472) wurden beatmete Patient:innen mit akuter Hirnschädigung und erwarteter Intensivverweildauer ≥10 Tage eingeschlossen. REE-Messungen mit indirekter Kalorimetrie (IK) erfolgten wiederholt innerhalb der ersten 10 Intensivtage. Die Übereinstimmung zwischen PF und IK wurde mittels Bland–Altman-Analysen und klinisch relevanter Zielbereichen (85–115% bzw. 70–100% des gemessenen REE) bewertet. Katabolismus wurde definiert als Hypophosphatämie (<0,65 mmol/L) und/oder Insulinbedarf >1 IE/h.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 52 Patient:innen (62±17 Jahre, 65% männlich) mit 317 IK-Messungen analysiert. Der mittlere REE betrug 1569±335 kcal in den ersten 10 Tagen. Die Genauigkeit der PF war insgesamt unzureichend, wobei die Harris-Benedict- und Mifflin-Formeln die geringste Abweichung zeigten (59% bzw. 56% der Messungen im Bereich von 85–115% der gemessenen REE). Insbesondere Adipositas (BMI>30) wurde als Risikofaktor für eine unpräzise Vorhersage durch PF identifiziert. Der REE zeigte eine ausgeprägte intraindividuelle Variabilität (mittlere Änderungen bis 276 kcal zwischen Messzeitpunkten), katabole Zustände traten häufig auf (26,7%).
Schlussfolgerungen: Prädiktive Formeln sind zur individuellen Abschätzung des Energiebedarfs in der Neurointensivmedizin nur eingeschränkt geeignet, insbesondere bei adipösen Patient*innen. Angesichts der ausgeprägten metabolischen Dynamik mit relevanten inter- und intra-individuellen Schwankungen der REE sowie häufigen katabolen Phasen scheint die wiederholte indirekte Kalorimetrie essenziell für eine individualisierte MNT.

DGN-WP-532

Veränderungen der Blutdruckvariabilität bei Patienten mit malignem Mediainfarkt nach dekompressiver Hemikraniektomie und deren Einfluss auf das funktionelle Outcome

Florian Krämer[1], Matthias Borutta[1], Kosmas MacHa[1], Stefan Schwab[1], Julia Köhn[2]
[1]Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland, [2]ANregiomed Klinikum Ansbach, Neurologische Klinik, Ansbach, Deutschland

Hintergrund: Eine akute zerebrale Schädigung führt unter anderem über autonome Dysregulation zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Dieser Effekt wird hauptsächlich mediiert durch die sog. Herz-Hirn-Achse im Sinne einer Affektion des autonomen Nervensystems und führt bspw. zu einem Lungenödem, Kardiomyopathie, Arrhythmien und plötzlichem Herztod. In der Literatur konnte bereits gezeigt werden, dass eine erhöhte Blutdruckvariabilität einen Prädiktor für Schlaganfälle und Herzinfarkte darstellt.
Ziele: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Blutdruckvariabilität und des funktionellen Outcomes bei Patienten mit malignem Mediainfarkt und dekompressiver Kraniektomie.
Fragestellung: In dieser Arbeit wurde eine mögliche Assoziation zwischen der Blutdruckvariabilität und des funktionellen Outcomes bei Patienten nach zerebralem Infarkt in der vorderen Zirkulation nach dekompressiver Kraniektomie untersucht.
Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie, dabei wurden die arteriellen Blutdruckwerte auf Intensivstation aller Patienten zwischen 2014-2023 der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen mit zerebralem Infarkt und dekompressiver Hemikraniektomie (DC) in den ersten 96 Stunden post DC sowie die modifizierte Rankin-Skala nach 3-6 Monaten erfasst und ausgewertet (n=65).
Das mediane Alter des Patientenkollektivs war 55 Jahre (IQR 50-60) und zu 40% weiblichen Geschlechts, der mittlere NIHSS bei Aufnahme betrug 18 (IQR 15-20), die mediane prä mRS war 0 (IQR 0-0). Es erfolgte eine Dichotomisierung anhand der mRS in Patienten mit favorisiertem Outcome (mRS < 4, n=14) und Patienten mit schlechtem Outcome (mRS > 3, n=51).
Ausschlusskriterien waren eine symptomatische intrazerebrale Blutung oder Subarachnoidalblutung sowie eine vorzeitige Verlegung, hierbei wurden 3 Patienten ausgeschlossen. Zur Erfassung der Blutdruckvariabilität wurde jeweils die Standardabweichung (SD) der coefficient of variation (CV) und die average real variability (ARV) berechnet. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels (Version 28, IBM).
Ergebnisse: Bei Patienten mit schlechtem Outcome zeigte sich die Blutdruckvariabilität in den ersten 96h nach dekompressiver Kraniektomie erhöht, am deutlichsten zeigte sich dieser Effekt zwischen 48 und 72 Stunden post DC anhand der SD der systolischen Blutdruckwerte (mRS < 4 vs. mRS > 3: 11,54 mmHg vs. 15,11 mmHg; p=0,007), der CV der systolischen Blutdruckwerte (mRS < 4 vs. mRS > 3: 8,51 mmHg vs. 11,26 mmHg; p=0,006) sowie der ARV der systolischen Blutdruckwerte (mRS < 4 vs. mRS > 3: 11,59 mmHg vs. 14,02 mmHg; p=0,04). Weitere Daten folgen.
Schlussfolgerungen: Diese Daten legen nahe, dass die erhöhte Blutdruckvariabilität bei Patienten mit zerebralen Infarkten in der vorderen Zirkulation nach dekompressiver Kraniektomie als Zeichen einer Dysautonomie einen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Outcome nach 3-6 Monaten hat und weiter untersucht werden sollte.

DGN-WP-550

Fulminante Präsentation einer akuten intermittierenden Porphyrie

Elisabeth Jochmann[1], Sven Eisenach[1], Dirk Brämer[1]
[1]*Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland*

Hintergrund: Akute Porphyrien sind seltene, meist genetisch bedingte Störungen der Hämsynthese. Aufgrund der unspezifischen und vielgestaltigen klinischen Präsentation – von abdominellen Schmerzen über autonome Symptome bis hin zu motorischen Neuropathien – sowie ihrer Seltenheit wird die Diagnose häufig erst spät gestellt. Besonders die akute intermittierende Porphyrie (AIP) kann sich primär als neurologischer oder psychiatrischer Notfall manifestieren und initial fälschlicherweise zum Beispiel als Guillain-Barré-Syndrom (GBS) gedeutet werden.
Fallvorstellung: Eine 46-jährige Patientin wurde aus einem Kreiskrankenhaus auf die neurologische Intensivstation übernommen. Es bestand seit wenigen Tagen eine rasch progrediente Tetraparese mit unauffälligem zervikalen CT und laborchemischer Hyponatriämie (127 mmol/l). In der Vorgeschichte fanden sich ein Ileus mit komplikativem Intensivaufenthalt einen Monat zuvor und eine Alkoholabhängigkeit (seit Ileus abstinent). Klinisch zeigte sich eine proximal betonte schlaffe Tetraparese (proximal M2, distal M4) mit erloschenen Muskeleigenreflexen bei unauffälliger Sensibilität und auffallend fluktuierender Affektlage.
Die initiale Diagnostik ergab keine zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor, normale CK-Werte, jedoch weiterhin signifikante Elektrolytstörungen. Elektrophysiologisch fand sich zunächst lediglich eine reduzierte F-Wellen-Persistenz. Im MRT der Oberschenkel imponierten signalvermehrte Areale in den Quadrizepsmuskeln, weshalb eine Myositis diskutiert wurde. Die Patientin zeigte im Verlauf eine rasch fortschreitende Tetraparese mit Atemmuskelschwäche, respiratorischer Insuffizienz und Intubationspflicht. Wiederholte Nervenleituntersuchungen zeigten schließlich eine motorische axonale Polyneuropathie.
Die Diskrepanz zwischen klinischem Verlauf, Normalität der CK und fehlenden Liquorveränderungen führte zur Erweiterung der Differenzialdiagnostik. Wegweisend war der im Verlauf beobachtete nachdunkelnde Urin. Der Nachweis erhöhter Porphobilinogen- und δ-Aminolävulinsäurekonzentrationen im Urin bestätigte die Diagnose einer AIP.
Therapie und Verlauf: Nach Überprüfung möglicher auslösender Substanzen wurde Hämarginat für vier Tage appliziert, um die hepatische Hämsynthese durch negatives Feedback zu bremsen und hiermit die weitere Akkumulation der toxischen Zwischenprodukte der Hämsynthese zu verhindern. Die Patientin wurde in die Rehabilitation verlegt, wo sie langsame klinische Fortschritte erzielt.
Schlussfolgerungen: Dieser Fall unterstreicht die diagnostischen Herausforderungen bei akuten Porphyrien mit vorwiegend neurologischer Symptomatik. Insbesondere die Kombination aus abdominellen Beschwerden, Hyponatriämie und rasch progredienter Paresen ohne Liquorauffälligkeiten sollte an eine AIP denken lassen. Die schnelle Bestimmung von Porphyrinmetaboliten zur Diagnosesicherung kann prognosebestimmend sein, da eine frühzeitige Hämarginat-Therapie und die Elimination auslösender Faktoren ein deutlich besseres Outcome bewirken können.

DGN-YT-38

Schockraumversorgung nicht-traumatologischer Patienten mit D-Problem: Stellenwert und Prognose der unklaren Vigilanzminderung

Alina Marie Meininger[1], Timo Uphaus[1], Klaus Gröschel[1], Maria Protopapa[1], Marianne Hahn[1]
[1]*Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland*

Hintergrund: Die Schockraumversorgung kritisch kranker, nicht-traumatologischer Patienten gewinnt zunehmend an klinischer Bedeutung. Ihr Aufkommen wird 4-mal höher als das von Polytrauma-Patienten geschätzt. Bei nicht-traumatologischen Schockraumpatienten mit D-(Disability) Problemen nimmt die unklare Vigilanzminderung aufgrund des breiten Spektrums zugrundeliegender Differenzialdiagnosen sowie der hohen innerklinischen Mortalität einen besonderen Stellenwert ein.
Ziele: Die Analyse untersucht epidemiologische Merkmale, das innerklinische Versorgungsmanagement und das klinische Outcome von Patienten mit D-Problemen nach nicht-traumatologischer Schockraumversorgung. Insbesondere die Analyse von Patienten mit dem Leitsymptom „unklare Vigilanzminderung" soll mögliche Differentialdiagnosen und Implikationen für die interdisziplinären, innerklinischen Versorgungswege aufzeigen.
Methoden: Retrospektive, monozentrische Analyse klinischer Routinedaten aller Patienten mit D-Problemen, die zwischen April 2017 und April 2024 über den nicht-traumatologischen Schockraum eines Krankenhauses der Tertiärversorgung aufgenommen wurden. Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse der Patienten mit der Einweisungsdiagnose unklare Vigilanzminderung.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 1.016 Patienten mit einer D-Problematik eingeschlossen, die entweder über einen neurochirurgisch (n=694 (68,3%)) oder neurologisch (n=322 (31,7%)) geführten nicht-traumatologischen Schockraum aufgenommen wurden. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Interquartile Range (IQR) 55-83), 51,8% der Patienten waren männlich. Der mediane Glasgow Coma Scale (GCS)-Wert bei Aufnahme lag bei 9 (IQR: 4-13), 44,5% der Patienten (n=452) waren zum Zeitpunkt der Notfallbildgebung intubiert.
Die führende Einweisungsdiagnose war die unklare Vigilanzminderung (39,7%), gefolgt von intrazerebralen Blutungen (ICB) (25,2%), epileptischen Anfällen (21,5%) und ischämischen Schlaganfällen (13,2%). 64,4% (n=654) aller Patienten wiesen eine primär neurologische Entlassdiagnose auf (ICB: 21,5%; ischämischer Schlaganfall: 17,2%; epileptischer Anfall: 16,6%). Unter den nicht-neurologischen Entlassdiagnosen waren kardiopulmonale Erkrankungen (8,3%) und Intoxikationen (7,3%) führend. Eine Subgruppenanalyse aller Patienten mit der Einweisungsdiagnose unklare Vigilanzminderung (n=403) zeigte, dass die Mehrheit (56,8%) in der Kernarbeitszeit (8:00-16:59 Uhr) vorstellig wurde.
Patienten mit Einweisungsdiagnose unklare Vigilanzminderung waren im Median 73 Jahre alt (IQR: 57-84), zu 50,4% männlich und wiesen einen medianen GCS von 9 (IQR: 3-12) auf. 43,0% waren zum Zeitpunkt der Notfallbildgebung intubiert. 42,9% dieser Patienten wurden vom Schockraum direkt auf die Intensivstation verlegt, mit einer medianen intensivmedizinischen Liegezeit von 3 Tagen (IQR: 1-10). Die Entlassdiagnosen der Patienten mit unklarer Vigilanzminderung ergab in 60,8% ein nicht originär neurologisches Störungsbild, in 29,3% ein neurologisches Erkrankungsbild und bei 9,9% blieb die Ätiologie weiterhin unklar (Abb. 1).
Die häufigsten Entlassdiagnosen in dieser Subgruppe waren kardiopulmonale Erkrankungen (15,6%), Intoxikationen (13,6%), nicht-neurologische Infektionserkrankungen (10,9%), ischämische Schlaganfälle (9,7%) sowie metabolische Entgleisungen (8,2%). Die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes betrug 24,5% in der Gesamtkohorte und 26,6% in der Subgruppe der Patienten mit unklarer Vigilanzminderung.
Schlussfolgerungen: Die unklare Vigilanzminderung stellt mit 39,7% die häufigste Aufnahmediagnose von Patienten mit initialer D-Problematik im nicht-traumatologischen neurologisch oder neurochirurgisch geführten Schockraum dar. Die Mehrheit dieser Fälle (60,8%) war durch originär nicht-neurologische Störungsbilder bedingt. Der Einsatz eines interdisziplinären Schockraumteams ist daher für die Versorgung dieser Patientengruppe erforderlich. Die hohe innerklinische Mortalität von 26,6% unterstreicht die Schwere der Erkrankungsbilder und die daraus folgende Notwendigkeit

strukturierter und standardisierter Versorgungswege und -algorithmen. Um die Behandlung nicht-traumatologischer Schockraumpatienten weiter zu verbessern sollte eine strukturierte Datenerhebung der Versorgungsrealität, beispielsweise im Rahmen eines Versorgungsregisters nach Vorbild der Polytraumaversorgung erfolgen.

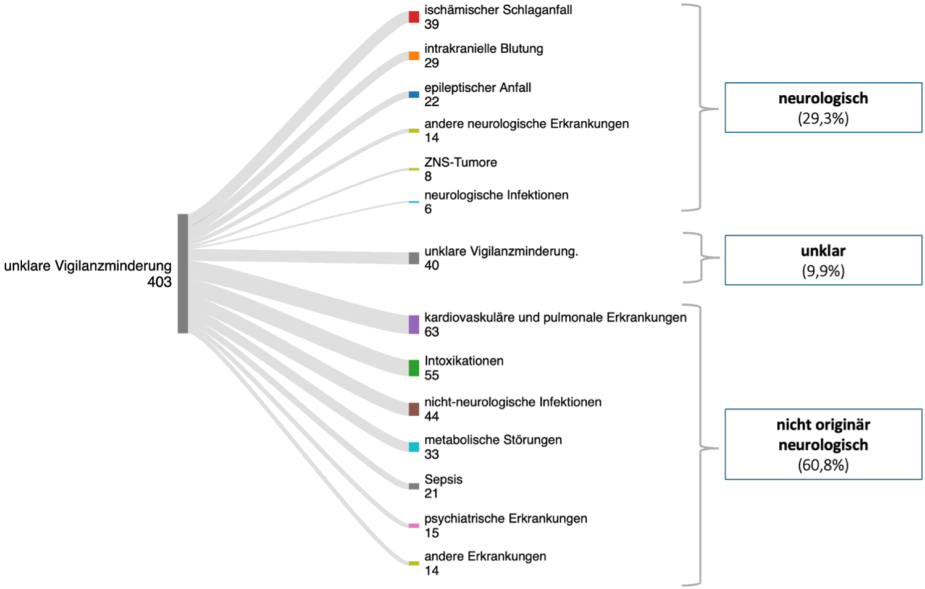


Abb. 1.

DGN-YT-59

Urinteststreifen im Liquor: Ein einfaches Tool mit hoher Relevanz in der neurologischen Notfallmedizin

Lina Marie Albers[1], Franz Felix Konen[1], Erda Bucak[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Sandra Nay[1], Lea Grote-Levi[1], Thomas Skripuletz[1], Philipp Schwenkenbecher[1]

[1]*Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland*

Hintergrund: Die Analyse des Liquor cerebrospinalis (CSF) stellt einen wesentlichen Bestandteil der Diagnostik neurologischer Erkrankungen dar. In Notfallsituationen insbesondere in struktur- und ressourcenlimitierter Umgebung steht jedoch eine umfassende labordiagnostische Untersuchung häufig nicht unmittelbar zur Verfügung. Bei Verdacht auf Erkrankungen der Harnwege in Versorgungssituationen mit begrenzten Mitteln ist die Verwendung von Urinteststreifen (UTS) etabliert. Diese ermöglichen eine rasche Bestimmung von Parametern wie Glukose, Protein, Erythrozyten und Leukozyten, welche auch für die Liquordiagnostik bestimmt werden. Der Einsatz von UTS im Liquor könnte daher als leicht verfügbare und schnelle Screening-Methode in Notfallsituationen nützlich sein.
Ziele: Mit dieser Studie soll der diagnostische Nutzen von UTS als Screening-Methode in Notfallsituationen für Pathologien im CSF untersucht werden. Zu diesem Ziel werden UTS unterschiedlicher Hersteller verwendet und verglichen.
Fragestellung: Sind UTS als Screening-Methode in der Liquordiagnostik in notfallmedizinischen Situationen nützlich? Sind UTS unterschiedlicher Hersteller für diese Verwendung vergleichbar?
Methoden: In dieser prospektiven monozentrischen Studie wurden Liquorproben, die zwischen August 2019 und November 2024 im Rahmen einer Routineuntersuchung abgenommen wurden, mit UTS untersucht. Es wurden UTS fünf unterschiedlicher Hersteller getestet: Combi Screen 10SL Plus (Analyticon), NobiStrip U10 (Hitado), Multistix 10SG (Siemens), Combur 10 UX (Roche), Medi-Test Combi 10 SGL (Macherey-Nagel). Die Ergebnisse der Teststreifen wurden visuell abgelesen und zwischen den Herstellern verglichen. Zusätzlich wurden die UTS-Befunde mit den routinemäßig erhobenen laborchemischen Messwerten verglichen, um die Übereinstimmung zu beurteilen. Darüber hinaus wurde die diagnostische Genauigkeit der UTS zur Unterscheidung zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Erkrankungen untersucht.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 285 Liquorproben analysiert. Die Patient:innen waren überwiegend weiblich (54%) mit einem medianen Alter von 55 Jahren (IQR: 35-65). Das Kollektiv umfasste zentrale entzündliche und infektiöse Erkrankungen sowie nicht-inflammatorische neurologische Störungen (u.a. neurodegenerative, vaskuläre und onkologische Erkrankungen) des zentralen und peripheren Nervensystems. Zwischen den fünf Herstellern zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede. Im Vergleich zu den Laborbefunden wiesen die UTS eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert für den Nachweis einer Blutbeimengung auf (bis zu 95%).
Für den Nachweis einer Pleozytose zeigten die UTS eine hohe Spezifität und einen hohen positiven prädiktiven Wert (100%), jedoch eine niedrige Sensitivität (11%). Der Proteinnachweis variierte zwischen den Herstellern, wobei einige eine höhere Sensitivität (bis zu 90%) und andere eine höhere Spezifität (bis zu 93%) aufwiesen.
Zur Unterscheidung zwischen infektiösen und nicht-infektiösen neurologischen Erkrankungen zeigten die UTS eine hohe Spezifität bei alleiniger Verwendung von Glukose- oder Leukozytenmessungen (Glukose: 99%-100%; Leukozyten: 98%). Durch die Kombination von Leukozyten, Glukose und Protein konnte bei einem Cut-off von ≥2/3 positiven Parametern eine sehr hohe Spezifität (98%) und ein hoher positiver prädiktiver Wert (80-85%) erreicht werden.
Schlussfolgerungen: Mittels Verwendung von UTS im CSF kann auf pathologische Laborparameter wie Blutbeimengung, Zellzahl und Proteinerhöhung in Notfallsituationen gescreened werden. Dadurch können sich erste Therapieentscheidungen vor Erhalt der laborchemischen Befunde besser steuern lassen.

Neuroonkologie

DGN-HT-33

Decoding NGFR in Glioblastoma

Felicitas Geserick[1], Kristin Peters[2], Torben Redmer[1,2], Josefine Radke[1]
[1]Greifswald University Medical Center, Institute of Molecular Genomics, Greifswald, Germany, [2]Greifswald University Medical Center, Institute of Pathology, Greifswald, Germany

Background: Glioblastoma (GBM) is the most common and most aggressive primary tumor of the central nervous system in adults. GBM is characterized by rapid and infiltrative growth, the mechanisms of which remain incompletely understood. Due to the high infiltration potential, therapeutic options are very limited, leading to a high risk of early recurrence and resulting in a poor prognosis. The nerve growth factor receptor NGFR serves as a promising immunosuppressive driver of GBM infiltration and a potential marker for GBM stem cells. However, the cellular NGFR+ subset of GBM remains uncharacterized, and the NGFR-driven molecular programs remain unclear.
Question: What are the characteristics of the NGFR+ subgroup of GBM, and how can this subgroup be eliminated with targeted therapy?
Methods: Here, we analyzed epigenetically classified (RTK1, RTK2, MES) glioblastoma samples using immunohistochemistry and integrated these data with single-cell expression analyses.
Result: We observed that NGFR was predominantly expressed in undifferentiated and progenitor cell populations. We identified two main subgroups: an NGFR/GFAP co-expressing population and an NGFR/BZW2 co-expressing population. The latter subgroup was associated with poorer patient survival and could be mapped to the classical glioblastoma subtype based on single-cell data.
Discussion and Conclusions: Our findings demonstrate the existence of defined NGFR-positive subgroups in glioblastoma, which potentially foster brain infiltration and escape from immune surveillance. Characterization of these subgroups represents a first step toward personalized therapies by identifying molecular targets that could be selectively addressed in future interventions.

DGN-HT-82

Molekulare und diagnostische Signaturen der Meningeosis neoplastica im Liquorproteom

Alicia Gantzkow[1], Onur Dereli[1], Sophia Laposchan[2], Christine Makarov[1], Albert Pukaj[1], Martina Flaskamp[1], Achim Berthele[1], Bernhard Hemmer[1,3], Chien-Yun Lee[2], Christiane Gasperi[1]
[1]TUM Klinikum Rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland, [2]School of Life Sciences, Technische Universität München, Young Investigator Group: Mass Spectrometry in Systems Neurosciences, München, Deutschland, [3]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Hintergrund: Die Meningeosis neoplastica (MN) ist eine schwere Komplikation fortgeschrittener Krebserkrankungen mit hoher Morbidität und ungünstiger Prognose. Vor allem im Frühstadium gestaltet sich die Diagnosestellung oft schwierig, da die verfügbaren diagnostischen Verfahren, einschließlich der Liquorzytologie, nur eine begrenzte Sensitivität aufweisen. Es besteht daher ein dringender Bedarf an robusten Biomarkern zur Unterstützung der Diagnosestellung sowie zur Risikostratifizierung und Verlaufskontrolle. Der Liquor steht in engem Austausch mit dem zentralen Nervensystem und kann krankheitsbedingte molekulare Veränderungen widerspiegeln, was ihn zu einer wertvollen Quelle für Biomarker macht. Systematisch validierte proteomische Liquorstudien, die sich gezielt der MN widmen, gibt es bislang jedoch kaum.
Ziele: Ziel unseres Projektes war es, Liquorproteom-Veränderungen zu identifizieren, die mit dem Vorliegen einer MN assoziiert sind, und zu prüfen, ob sich diese zur Unterstützung der Diagnosestellung nutzen lassen.
Fragestellung: Welche Liquorproteom-Veränderungen sind mit einer MN assoziiert, und lassen sich diese diagnostisch nutzen?
Methoden: Wir analysierten das Liquorproteom von 53 Personen mit MN sowie insgesamt 189 Kontrollpersonen (darunter 57 Personen mit einer Störung der Blut-Liquor-Schranke) mittels Massenspektrometrie. Mittels Regressionsanalysen identifizierten wir Proteine mit unterschiedlicher Abundanz zwischen Personen mit MN und Kontrollen. Ergänzend führten wir Pathway-Enrichment-Analysen durch, um angereicherte Signalwege zu identifizieren. Anschließend entwickelten wir ein Machine-Learning-Modell zur Erkennung von MN anhand des Liquorproteoms und validierten unsere Ergebnisse in einer unabhängigen Kohorte von 139 Personen (17 mit MN, 122 Kontrollen). Zudem prüften wir die Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse auf einer anderen massenspektrometrischen Plattform anhand eines weiteren, teilweise überlappenden proteomischen Datensatzes. Schließlich testeten wir unser Vorhersagemodell auch an Personen mit systemischen Krebserkrankungen mit oder ohne Hirnmetastasen, jedoch ohne MN.
Ergebnisse: In unserer primären Analyse zeigten 499 Proteine eine unterschiedliche Abundanz zwischen MN-Proben und neurologischen Kontrollen, von denen sich 395 in der unabhängigen Kohorte replizieren ließen. 181 dieser Proteine unterschieden sich auch von Kontrollen mit einer Störung der Blut-Liquor-Schranke, was für eine Krankheitsspezifität der beobachteten Veränderungen spricht. Weitere 131 Proteine ließen sich ausschließlich in MN-Proben nachweisen und fehlten vollständig in öffentlich verfügbaren Liquorproteom-Referenzdatensätzen. Die Pathway-Enrichment-Analysen zeigten unter anderem eine Anreicherung des mTORC1-Signalwegs, von MYC-Zielgenen sowie der Signalwege für Glykolyse, Gerinnung und Interferon-γ-Antwort. Unser Klassifikationsmodell identifizierte ein Set von acht Proteinen, das MN mit einer AUROC (Fläche unter der ROC-Kurve) von 0,878 ± 0,018 und einer AUPRC (Fläche unter der Precision-Recall-Kurve) von 0,668 ± 0,044 von Kontrollen unterschied. Damit übertraf es deutlich ein Vergleichsmodell, das allein auf Alter, Geschlecht und dem Liquor/Serum-Albuminquotienten basierte (AUROC 0,717 ± 0,018). Auch bei der plattformübergreifenden Validierung erwies sich das Modell als robust und konnte MN von systemischen Krebserkrankungen mit und ohne Hirnmetastasen unterscheiden.
Schlussfolgerungen: Diese Studie identifiziert neue, reproduzierbare proteomische Signaturen der MN im Liquor und liefert mit einem kompakten Set aus acht Proteinen ein Modell mit vielversprechender diagnostischer Trennschärfe über unabhängige Kohorten und verschiedene proteomische Plattformen hinweg. Damit liefern unsere Ergebnisse einen ersten Ansatzpunkt für eine klinische Translation.

DGN-WP-85

Zirkulierende Tumorzellen ermöglichen die Identifikation klinisch okkulter Malignome bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen

Saskia Räuber[1], Christiane Driemel[2], Clara Chaiban[3], Barbara Alberter[4], Eliza vom Stein[1], Zbigniew Czyz[3], Christine Strippel[5], Kristin S Golombeck[1], Marius Jonas[1], Maarten Titulaer[6], Jaco Kraan[7], Franziska Thaler[8], Frank Leypoldt[9], Ellen Heitzer[10], Christoph A. Klein[3], Sven G. Meuth[5], Johannes Fischer[11], Oliver Grauer[5], Nikolas H. Stoecklein[2], Nico Melzer[1]

[1]Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [2]Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Düsseldorf, Deutschland, [3]Universität Regensburg, Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren, Regensburg, Deutschland, [4]Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Personalisierte Tumortherapie, Regensburg, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [6]Erasmus University Medical Center, Department of Neurology, Rotterdam, Netherlands, [7]Erasmus MC, Department of Clinical Oncology, Rotterdam, Netherlands, [8]Klinikum der Universität München, Institut für klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland, [9]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Klinische Chemie & Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland, [10]Medizinische Universität Graz, Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik, Diagnostik- und Forschungszentrum für Molekulare Biomedizin, Graz, Österreich, [11]Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) sind immunvermittelte Erkrankungen, die durch verschiedene Tumoren ausgelöst werden und das periphere und/oder zentrale Nervensystem betreffen können. PNS sind mit charakteristischen Autoantikörpern assoziiert. Diese weisen auf eine zugrundeliegende adaptive Immunantwort hin, welche gegen Antigene gerichtet ist, die entweder von Tumorzellen exprimiert oder strukturelle Ähnlichkeiten mit neuronalen Antigenen aufweisen. Ein Tumor wird nur etwa bei 65 % der Personen mit PNS im Rahmen der klinischen Routinediagnostik entdeckt, wobei neurologische Symptome häufig der Tumordiagnose vorausgehen.
Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) und zellfreie Tumor-DNA (ctDNA) stammen aus primären Tumoren oder metastatischen Läsionen und gelangen durch Intravasation von Tumorzellen bzw. zellulären Turnover in den Blutkreislauf. Sie stellen vielversprechende Biomarker für die Tumordiagnostik dar und können Informationen über molekulare Profile von Tumoren liefern. Allerdings wurden bislang keine Analysen von CTCs und ctDNA bei Personen mit PNS durchgeführt.
Ziele: Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob CTCs und/oder ctDNA im peripheren Blut von Patientinnen und Patienten mit PNS nachweisbar sind und ob eine molekulargenetische Analyse dieser zur frühzeitigen Diagnosestellung der zugrundeliegenden Tumoren sowie zur individualisierten Therapie beitragen kann.
Fragestellung: Können CTCs und/oder ctDNA im peripheren Blut von Personen mit PNS nachgewiesen werden? Erlaubt eine molekulargenetische Analyse Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Tumor? Ermöglicht dieser Ansatz eine frühzeitigen Diagnosestellung und individualisierte Therapie von PNS?
Methoden: Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie mit 12 PNS-Patientinnen und Patienten mit charakteristischen „Hochrisiko-Autoantikörpern" im Liquor- und/oder Serum. Zur Isolation mononukleärer Zellen wurde eine diagnostische Leukapherese (DLA) durchgeführt. Die DLA-Produkte wurden mit dem CellSearch-Assay analysiert. DNA aus CTC-verdächtigen Zellen ($EpCAM^+$, $DAPI^+$, $Zytokeratin^+$, $CD45^-$) wurde mittels Whole-Genome-Amplification (WGA) vervielfältigt und einer Low-Pass-Whole-Genome-Sequenzierung (WGS) zugeführt, um Kopiezahlvariationen (CNVs) zu detektieren.
Zellen, die CNVs zeigten, welche mit einer malignen Herkunft vereinbar waren, wurden anschließend mittels scIMPACT molekulargenetisch analysiert. Darüber hinaus wurden zellfreie DNA (cfDNA) sowie die entsprechenden peripheren mononukleären Zellen (PBMCs) mit dem TruSight Oncology 500 ctDNA-Panel analysiert, um Mutationen in 523 Tumor-assoziierten Genen zu untersuchen.

Ergebnisse: Bei vier der 12 PNS-Patientinnen und Patienten konnte zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Tumor im Rahmen der klinischen Routinediagnostik identifiziert werden. CTCs wurden bei allen PNS-Patientinnen und Patienten nachgewiesen, selbst bei Personen ohne klinisch nachweisbaren Tumor. Das molekulargenetische Profiling mit scIMPACT erbrachte den Nachweis von Mutationen in Onkogenen (z. B. *DNMT1*, *ALK, MTOR, PDGFRB*) sowie in Tumorsuppressorgenen (z. B. *PTPRD, MST1*, *PPP2R1A, NF1*) bei allen Patientinnen und Patienten. Im Gegensatz dazu ergab die cfDNA-Analyse keinen zuverlässigen Nachweis zirkulierender Tumor-DNA. Die meisten detektierten Varianten traten mit sehr niedrigen Variant-Allelfrequenzen auf und waren zudem in den korrespondierenden PBMC-Proben zu finden. Dies legt nahe, dass die in der cfDNA detektierten Varianten hämatopoetischen Ursprungs und nicht tumorassoziiert sind.
Schlussfolgerungen: Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass klinisch okkulte Malignome eine relevante Rolle in der Pathophysiologie von PNS spielen. Darüber hinaus weist die Kombination aus DLA und CTC-Analyse diagnostisches Potenzial zur Detektion okkulter Tumoren bei Personen mit PNS auf. Der diagnostische Stellenwert dieser Methode sollte in größeren Kohorten validiert werden, um zukünftig die Früherkennung von Tumoren und die Therapie von PNS zu verbessern.

DGN-WP-147

Early striatal neuroinflammation precedes neurodegeneration in BCMA CART-related MNT and is linked to CD4+T-cell expansion and markers of brain injury

Katharina Johanna Schmidbauer[1], Florian Schöberl[1], Johannes Gnörich[2], Adrian Gottschlich[3], Giulia Rappa[3], Moritz Schmidbauer[1], Gerulf Hänel[3], Gilamo Fabian Atari Kazemi[1], Stephan Wunderlich[4], Tobias Tix[3], Sophia Stoecklein[4], Steffen Tiedt[1], Jan Remi[1], Nathalie Albert[2], Matthias Brendel[2], Kai Rejeski[3], Marion Subklewe[3], Veit Bücklein[3], Louisa von Baumgarten[1]

[1]University Hospital of Munich, LMU, Department of Neurology, Munich, Germany, [2]University Hospital of Munich, LMU, Department of Nuclear Medicine, Munich, Germany, [3]University Hospital of Munich, LMU, Department of Medicine III, Munich, Germany, [4]University Hospital of Munich, LMU, Department of Radiology, Munich, Germany

Background: Late-onset movement and neurocognitive treatment-emergent adverse events (MNTs) are rare but potentially devastating complications of B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. Their biological underpinnings remain incompletely understood, and biomarkers enabling early diagnosis, disease monitoring, or therapeutic guidance are currently unavailable.
Objectives: To define the in vivo neuropathological evolution of MNTs following BCMA-directed CAR T-cell therapy and to identify candidate biomarkers associated with their onset and progression.
Methods: In a prospective observational study at a tertiary CAR T-cell center specializing in neurotoxicity syndromes, we performed longitudinal multimodal neuromonitoring in two patients (aged 68 and 63 years) with refractory multiple myeloma who developed severe MNTs after treatment with ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel). Assessments included serial flow cytometric profiling of peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF), resting-state functional MRI, resting-state EEG, and multimodal molecular imaging comprising [^{18}F]fluorodeoxyglucose PET ([^{18}F]FDG-PET), dopamine transporter single-photon emission computed tomography (DaT-SPECT), and TSPO-PET imaging ([^{18}F]DPA-714). Longitudinal fluid biomarker analyses included neurofilament light chain (NfL), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and brain-derived tau (BD-tau).
Results: Both patients developed rapidly progressive MNTs (on days 48 and 21 after cilta-cel infusion, respectively), with continued neurological deterioration despite intensive immunomodulatory treatment. At clinical onset, TSPO-PET demonstrated pronounced striatal tracer uptake consistent with active neuroinflammation. At this stage, FDG-PET remained metabolically unremarkable, while DaT-SPECT showed increased presynaptic dopaminergic signaling. Over the subsequent two months, TSPO tracer uptake declined, whereas FDG-PET revealed emerging hypometabolism in the striatum

and thalamus, accompanied by evidence of presynaptic dopaminergic neuronal loss on DaT-SPECT. In both patients, marked expansion of CD4+ CAR T cells in peripheral blood and CSF preceded the onset of neurological symptoms. Similarly, NfL, GFAP, and BD-tau levels rose before overt clinical manifestation, indicating early neuroaxonal and glial injury.
Conclusions: These data provide first in vivo evidence that cilta-cel-associated MNTs may follow a biphasic neuropathological trajectory, characterized by an initial striatal neuroinflammatory phase preceding progressive dopaminergic neurodegeneration. TSPO-PET and fluid biomarkers may serve as early indicators of a potentially treatable inflammatory stage and could help guide timely intervention before irreversible neuronal injury occurs.

DGN-WP-168

CAR-T- und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie: Liquorbefunde und potentielle prognostische Aussagekraft bei Neurotoxizität

Franz Felix Konen[1], Sandra Nay[1], Leonie Müller-Jensen[2], Jana Bentrup[3], Simonet Arnaud[4], Amelie Bohn[5], Konstantin F. Jendretzky[1], Lea Grote-Levi[1], Simone Constanze Tauber[5], Herwig Strik[6], Michael Heuser[7], Markus Otto[3], Matthias Grothe[8], Steffen Pfeuffer[9], Andrea Harrer[10], Marc Pawlitzki[11], Sven G. Meuth[12], Wolfgang Böhmerle[2], Petra Hühnchen[2], Nora Möhn[13], Thomas Skripuletz[1]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Halle, Halle, Deutschland, [4]CHU de Liège/CHR la Citadelle, Liège, Liege, Belgium, [5]RTWH Universität Aachen, Aachen, Deutschland, [6]Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Deutschland, [7]Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Halle, Halle, Deutschland, [8]Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland, [9]Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland, [10]Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich, [11]Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland, [12]Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, [13]Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Neue immunonkologische Therapien, insbesondere CAR-T-Zell-Therapien (chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen) und Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung onkologischer und zunehmend auch nicht-onkologischer Erkrankungen dar. Sowohl CAR-T-Zell-Therapien als auch ICI können mit spezifischen neurologischen Nebenwirkungen assoziiert sein, deren Pathophysiologie nur teilweise aufgeklärt ist. Während die CAR-T-Zell-assoziierte Neurotoxizität im Sinne eines immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) häufig ist und akut verläuft, sind ICI-vermittelte neurologische Nebenwirkungen deutlich seltener. Insbesondere Enzephalitiden oder Myasthenie-/Myositis-Overlap-Syndrome gehen aber mit einer hohen Mortalität einher und sind daher klinisch enorm relevant. Liquorveränderungen und deren potenzielle prognostische Bedeutung sind in diesem Kontext bislang kaum systematisch untersucht.
Ziele: Ziel der Studie ist es, Liquorveränderungen unter CAR-T- und ICI-Therapie systematisch zu erfassen und deren klinische Relevanz im Hinblick auf neurologische Toxizität und Outcome zu evaluieren.
Fragestellung: Welche Veränderungen zeigen Liquorroutineparameter unter CAR-T- und ICI-Therapie, und lassen sich daraus prognostische Hinweise ableiten?
Methoden: Es erfolgt eine multizentrische, retrospektive internationale Analyse von Patientinnen und Patienten unter CAR-T- und ICI-Therapie. Erfasst wurden demographische, klinische und liquorchemische Routineparameter. Die Daten wurden hinsichtlich neurologischer Komplikationen und klinischem Outcome ausgewertet.
Ergebnisse: Bislang wurden Daten von 63 Patientinnen und Patienten unter CAR-T-Therapie aus 6 Zentren sowie von 230 Patientinnen und Patienten unter ICI-Therapie aus 7 Zentren eingeschlossen. Weitere Zentren sind aktuell in die Datenerhebung eingebunden. Eine umfassende Analyse der Liquorparameter und deren Korrelation mit klinischen Verläufen wird derzeit durchgeführt.
Schlussfolgerungen: Die finalen Ergebnisse werden auf dem Kongress präsentiert.

DGN-WP-172

Geschlechtsspezifische Unterschiede der hämatologischen Toxizität der Immunchemotherapie nach modifiziertem Bonner Protokoll bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom

Ieva Monika Ziaukaite[1], Aleksandar Jovanovski[1], Christina Schaub[1], Corinna Seliger-Behme[1], Sabine Seidel[1]
[1]*Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Neurologische Klinik, Bochum, Deutschland*

Hintergrund: Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind hochmaligne Tumore mit unbehandelt ungünstiger Prognose. Die Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) basierte Polychemoimmuntherapie nach dem modifizierten Bonner Protokoll (Abbildung 1) stellt eine effektive Therapieoption dar, ist jedoch mit hämatologischer Toxizität assoziiert. Geschlechtsspezifische Unterschiede zur Verträglichkeit zytotoxischer Therapien sind in der Literatur beschrieben, detaillierte Daten diesbezüglich bei Patientinnen und Patienten mit PZNSL liegen bislang nicht vor.

Ziele und Fragestellung: Ziel dieser retrospektiven Studie war die Analyse hämatologischer Toxizität bei PatientInnen mit PZNSL und Therapie nach modifiziertem Bonner Protokoll unter der speziellen Fragestellung geschlechtsspezifischer Einflüsse auf Toxizität und Outcome.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive monozentrische Analyse von klinischen und therapeutischen Charakteristika sowie therapieassoziierter hämatologischer Toxizität bei Patienten mit histologisch gesichertem PZNSL, die zwischen 01/2009 und 12/2023 am Zentrum der Autoren nach modifiziertem Bonner Protokoll behandelt wurden. Schwere Toxizität wurde als CTCAE Grad 3–4 definiert. Erfasst wurden Leukopenien, Neutropenien, Lymphopenien, Anämien, Thrombopenien und Infektkomplikationen.

Ergebnisse: 205 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, 109 (53%) waren Frauen. Das mediane Follow-Up betrug 80,8 Monate (95% KI 70,5-94,4 Monate). Das mediane Alter betrug 70 Jahre (24-89 Jahre; Männer: 69 Jahre, Frauen: 71 Jahre). Der mediane Karnofsky Performance Score betrug 70 (Männer: 70, Frauen: 60). 5,22 Therapiezyklen wurden im Durchschnitt verabreicht (Männer: 5,38, Frauen: 5,09; p=0,374). Über alle Therapiezyklen trat eine schwere Zytopenie bei 91,6% der Männer und bei 94,9% der Frauen auf (p=0,421). Leukopenien (46,3%/71,3% p<0,001), Neutropenien (29,5%/74,1%, p=0,01) und Anämien (41,1%/63,9% p=0,001) traten signifikant häufiger bei Frauen auf. Für Thrombopenien (45,4%/54,6%, p=0,629) und Lymphopenien (44,1%/55,9%, p=0,230) bestand kein signifikanter Geschlechtsunterschied. In der ersten Therapiephase (Zyklen 1–3) entwickelten 43,6% der Männer gegenüber 59,5% der Frauen eine schwere Zytopenie (p=0,027). In der zweiten Therapiephase (Zyklen 4–7) trat im Rahmen der Cytarabin-Gaben eine schwere Zytopenie bei beiden Geschlechtern häufig auf, eine signifikante Geschlechtsdifferenz zeigte sich nicht (93,2%/98,8%, p=0,075). Das Auftreten mindestens einer schweren, therapieassoziierten Infektion unterschied sich weder über die gesamte Therapie (49,0%/48,6, p=0,962) noch getrennt für die erste und zweite Therapiephase zwischen den Geschlechtern (Zyklus 1-3 31,2%/33,9%, p=0,619; Zyklus 4-7 31,1%/34,9%, p=0,608). Es traten 11,7% therapieassoziierte Todesfälle auf ohne signifikanten Geschlechtsunterschied (9,4%/13,8%, p=0,330). Das mediane Gesamtüberleben betrug 59,2 Monate (95%KI 41,2-99,3 Monate) in der Gesamtgruppe (Männer: 59,2 Monate [95% KI 39,7-nicht erreicht]/Frauen: 54,8 Monate [95%KI 35,2-nicht erreicht], p=0,800). In multivariabler linearer Regression waren weibliches Geschlecht und ein niedrigerer Karnofsky-Performance-Status mit einem höheren Anteil von Therapiezyklen mit schwerer Zytopenie (Grad ≥3) assoziiert, während Alter, BMI und GFR keinen signifikanten Einfluss zeigten.

Schlussfolgerungen: Frauen wiesen in dieser retrospektiven Studie unter modifiziertem Bonner Protokoll ein erhöhtes Risiko schwerer Leukopenien, Neutropenien und Anämien auf. Dieser Effekt ergab sich vor allem durch die unterschiedlichen Häufigkeiten schwerer Zytopenien in den HD-MTX-basierten Therapiezyklen. Die schwerere Myelosuppression bei Frauen übersetzte sich allerdings weder in eine signifikant erhöhte Rate von therapieassoziierten Infekten oder Todesfällen noch in einen Unterschied des Gesamtüberlebens. Die Ergebnisse suggerieren substanzbezogene geschlechtssensitive Effekte einer Therapie von PZNSL mit dem modizifierten Bonner Protokoll und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Analysen auf dem Weg zu individualisierten Therapien.

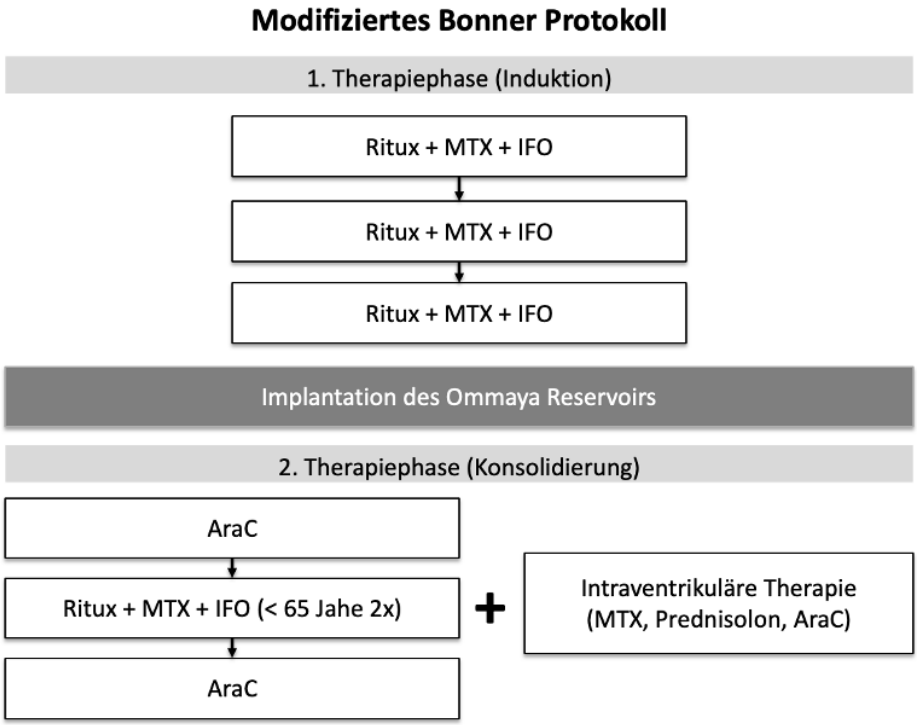


Abbildung 1. Therapieschema des modifizierten Bonner Protokolls zur Behandlung des primären ZNS-Lymphoms (PZNSL). Abk.: MTX = Methotrexat; IFO = Ifosfamid; AraC = Cytarabin; Ritux = Rituximab.

DGN-WP-190

Meningopolyneuritis mit Affektion der Hirnnerven VII und VIII aufgrund einer ZNS-Beteiligung des vorbekannten kutanen T-Zell-Lymphoms

Hend Ben Moussa [1], Katharina Saatkamp[1], Elisabeth Schreivogel[1], Nico Melzer[1], Sven G. Meuth[1]
[1]*Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund: Ein 60-jähriger Patient stellte sich zur Zweitmeinung bei zuvor diagnostizierter Meningopolyneuritis mit Affektion der Hirnnerven VII und VIII unklarer Genese vor. Die Symptomatik umfasste subakut beidseitige Hörminderung, rechtsseitige periphere Fazialisparese und eine progrediente Gangstörung bis zur Gangunfähigkeit. Zudem berichtete der Patient über einen etwa zwei Wochen zuvor aufgetretenen grippalen Infekt mit begleitenden gastrointestinalen Beschwerden nach einem Aufenthalt in Indien. Die Vorerkrankungen umfassten ein kutanes T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) unter Interferon- und Protonentherapie, ein gutartiges Hypophysenadenom und eine unklare Polyneuropathie.

Diagnostische Befunde: Klinisch bestanden eine rechtsseitige periphere Fazialisparese sowie eine beidseitige Schwerhörigkeit. Das Gangbild war unsicher und protektiv mit Hilfestellung. Der Romberg-Versuch war positiv mit Fallneigung nach vorne. Die Muskeleigenreflexe waren überwiegend erhalten, lediglich der Bizepssehnenreflex links war abgeschwächt, Patellar- und Achillessehnenreflexe erloschen. Die cMRT Bildgebung zeigte eine Kontrastmittelanreicherung und Schwellung beider Nn. faciales sowie das bekannte Hypophysenmakroadenom. Die HWS- und BWS-MRTs waren unauffällig. In der LWS fanden sich leptomeningeale Kontrastmittelanreicherungen um das kaudale Myelon, die Kaudafasern und den Plexus lumbalis rechts.

Das EMG und die evozierte Potenziale zeigten eine demyelinisierende axonale sensomotorische Polyneuropathie mit F-Wellen-Verlängerung sowie Efferenzstörungen der Arme und Beine und eine beidseitige Afferenzstörung des N. tibialis. Ursachen wie Vitaminmangel, Schilddrüsen- oder Nierenfunktionsstörungen lagen nicht vor. Nebenbefundlich bestand ein MGUS. PET-CT zeigte nur Anreicherungen der Prostata und der linken Kleinhirnhemisphäre. Die urologische Abklärung war allerdings unauffällig. Mehrfache Lumbalpunktionen zeigten eine ausgeprägte lymphomonozytäre Pleozytose (>150 Zellen/µl) bei erhöhtem Eiweiß (142–1909 mg/dl) und Laktat (bis 4 mmol/l) sowie einen pathologischen Albuminquotienten, jedoch ohne intrathekale Immunglobulinsynthese.

Eine konventionelle zytologische Untersuchung zeigte keine malignen Zellen, immunzytometrisch ergab sich kein Nachweis einer klonalen B- oder T Zellpopulation, sondern eine dominante polyklonale $CD3^+$-T-Zell-Population. Borrelien-Antikörper zeigten im Liquor eine wechselnde Positivität für IgM und IgG, im Serum waren IgG-Antikörper positiv, IgM negativ; sonstige mikrobiologische Tests blieben unauffällig. Im Serum fanden sich erhöhte Sarkoidoseparameter (sIL-2-Rezeptor, ACE, Lysozym) und positive GM1-Antikörper, differentialdiagnostisch relevant für Neurosarkoidose oder Guillain-Barré-Syndrom/multifokale motorische Neuropathie.

Therapie und Verlauf: Initial bestand der Verdacht auf Guillain-Barré-Syndrom oder Neurosarkoidose, weshalb eine Plasmapherese über 10 Zyklen mit begleitender Hochdosis-Kortisontherapie durchgeführt wurde. Bei nur teilweiser, leichter Besserung der Beschwerden erfolgte zur weiteren Abklärung eine Liquor-Klonalitätsanalyse, die ein biklonales Muster zeigte, identisch mit dem 2023 diagnostizierten kutanen T-Zell-Lymphom.

Daraufhin wurden hochdosiertes Methotrexat (HD-MTX), intrathekale Chemotherapie (Cytarabin, MTX, Dexamethason), Mogamulizumab, Temozolomid und Ganzhirnbestrahlung appliziert. Komplikationen umfassten eine Staphylococcus-aureus-Bakteriämie, respiratorische Insuffizienz, epileptische Anfälle (unter Antikonvulsiva kontrolliert) und die Entwicklung einer Tetraplegie.

Aufgrund der fortschreitenden neurologischen Symptomatik, fehlender Wirksamkeit mehrerer Therapien und erschöpfter Knochenmarkreserve wurde ein Best-Supportive-Care-Konzept umgesetzt, woraufhin der Patient im Rahmen palliativer Betreuung verstarb.

Schlussfolgerungen: Der Fall verdeutlicht die diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen einer schwer verlaufenden Meningopolyneuritis mit Hirnnervenbeteiligung VII und VIII aufgrund einer ZNS-Beteiligung eines bereits bekannten kutanen T-Zell-Lymphoms.

DGN-WP-229

Integrated in vitro and in ovo evaluation of mannose-functionalized theranostic liposomes for targeted high-grade glioma

Edda Krug[1], Nicholas Jaeck[2], Sabri Sahnoun[3], Mara Schietinger[1], Philipp Niklas Loewe[1], Dominika Bednarz[4], Najaf Mammadbayli[3], Alaa Gaad[3], Milena Mertz[1], Eva Miriam Buhl[5], Jörg B. Schulz[1,6], Laura Hartmann[2], Pardes Habib[1,7]
[1]Department of Neurology, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [2]Institute of Macromolecular Chemistry, University of Freiburg, Freiburg, Germany, [3]Department of Nuclear Medicine, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [4]Institute of Technical and Macromolecular Chemistry (ITMC), RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [5]Electron Microscopy Facility, Institute of Pathology, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [6]JARA-BRAIN Institute of Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Forschungszentrum Jülich GmbH and RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [7]Department of Neurosurgery and Stanford Stroke Center, Stanford University School of Medicine, Stanford, United States

Background: High-grade gliomas remain highly aggressive brain tumors with limited therapeutic efficacy due to restricted drug delivery across the blood-brain barrier (BBB) and systemic toxicity of chemotherapeutics. To address these limitations, we developed biodegradable, FDA-approved liposomes functionalized with mannose to enable receptor-mediated targeting via tumor-associated mannose receptor upregulation and reduce peripheral toxicity. Mannose-functionalized liposomes were co-loaded with doxorubicin and paclitaxel and equipped with NOTA for radiolabeling as a potential theranostic platform.

Objectives: To evaluate the impact of mannose ligand density on liposomal uptake and therapeutic efficacy, and to characterize physiochemical properties as well as in vitro and in ovo performance.

Question: Does mannose functionalization and ligand density of biodegradable, FDA-approved liposomes potentially enhance targeting and therapeutic efficacy in high-grade glioma models?

Methods: Liposomal nanoparticles loaded with Paclitaxel and Doxorubicin were characterized. Low- and high-mannose surface densities were generated to assess receptor-specific targeting. Cellular uptake was quantified in isogenic U87 cell lines differing in IDH mutation status using γ-counting of ^{68}Ga-labeled liposomes. Time-resolved uptake studies were performed to evaluate the kinetics of mannose-dependent internalization in vitro. In vitro therapy compared empty liposomes, single-drug, dual-drug and dual-drug plus Lutetium conditions. Intracellular localization was evaluated by transmission electron microscopy (TEM) and immunocytochemistry (ICC) targeting the mannose receptor (CD206). For in ovo biodistribution, liposomes were administered via peripheral injection in the chorioallantoic membrane (CAM) model, followed by PET/CT imaging to evaluate time-dependent distribution patterns. Ongoing studies include peripheral therapeutic administration with tumor and organ harvest after 5 days and subsequent molecular analyses to assess treatment-associated tissue response.

Results: Liposomes demonstrated uniform nanoscale size distribution and efficient drug loading. Cellular uptake increased in a mannose density-dependent manner, with significantly higher internalization observed for high-mannose formulations compared to low-mannose counterparts, indicating receptor-mediated uptake consistent with tumor-associated mannose receptor upregulation. Uptake increased over time and was higher in IDH-wildtype cells. In vitro, maximal cytotoxicity was observed for dual-drug liposomes combined with Lutetium. ICC confirmed CD206 expression while TEM revealed intracellular localization within endolysosomal compartments. Following peripheral administration in the CAM model, liposomes showed initial systemic distribution, followed by redistribution, with increased cranial accumulation after 2 hours, indicating delayed brain-associated uptake.

Conclusions: Mannose-functionalized, biodegradable liposomes enable ligand density-dependent, receptor-mediated uptake in glioma cells. Following peripheral administration, liposomes show favorable pharmacokinetics behavior with delayed cranial accumulation in brain associated regions in accordance with in vitro findings. This theranostic platform indicates potential for further translational investigation for targeted drug delivery and image-guided therapy in high-grade gliomas.

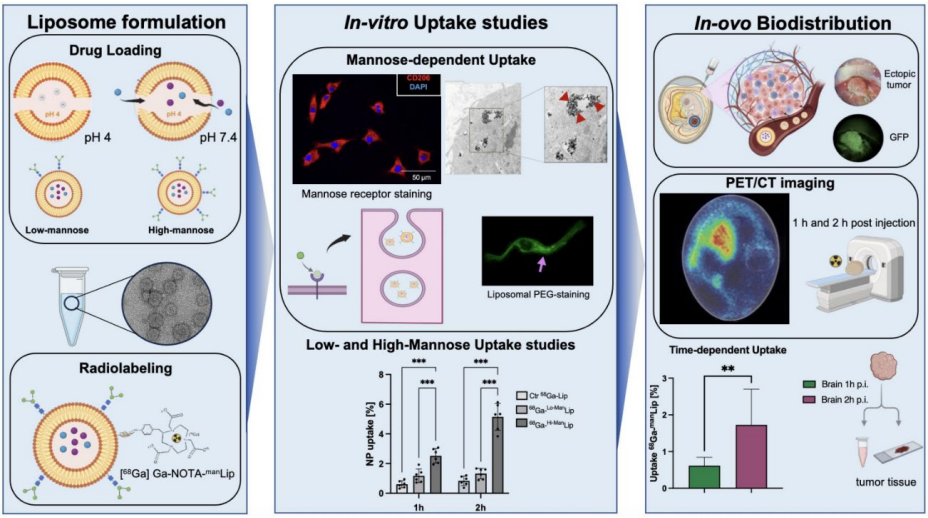


Figure.

DGN-WP-293

Nachweis myeloischer Immunzellaktivität im Schädelknochen von Patienten mit Glioblastom mittels TSPO-PET

Laura Bartos[1], Meghma Mukherjee[2], Lukas Frontzkowski[1], Gloria Mueller[1], Sena Gül Turhan[1], Abir Hussein[2], Lena Wesser[1], Artem Zatcepin[1], Justus Thevis[1], Ha Eun Park[1], Marlies Härtel[1], Lea Kunze[1], Karin Wind-Mark[1], Rudolf A Werner[1], Veit Stöcklein[1], Nicolai Franzmeier[1], Louisa von Baumgarten[1], Martin Pröscholdt[3], Nathalie Albert[1], Peter Hau[3], Philipp Beckhove[2,3], Matthias Brendel[1], Zeynep Ilgin Kolabas[1]

[1]Klinikum der Universität München (LMU), München, Deutschland, [2]Leibniz-Institut für Immuntherapie (LIT), Regensburg, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Das Glioblastom (GB) ist ein hochmaligner primärer Hirntumor mit weiterhin ungünstiger Prognose trotz intensiver Forschungsbemühungen. Zunehmende Evidenz weist darauf hin, dass das tumorassoziierte Immunmikromilieu eine zentrale Rolle für Progression und Therapieansprechen spielt. Neben intratumoralen Immunzellpopulationen rücken dabei auch extrazerebrale Kompartimente verstärkt in den Fokus. Insbesondere das Knochenmark des Schädelknochens wird zunehmend als aktives Immunkompartiment verstanden, das direkt mit dem zentralen Nervensystem kommuniziert.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, die Immunzellaktivität im Knochenmark des Schädelknochens bei Patienten mit GB mittels Translokator-Protein (TSPO)-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) translational zu charakterisieren. Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwiefern TSPO-PET-Signale mit Tumorparametern korrelieren und sich longitudinal im Krankheitsverlauf sowie unter Therapie verändern.

Fragestellung: Kann Immunzellaktivität im Schädelknochen von Patienten mit GB mittels TSPO-PET detektiert werden?

Methoden: Zur Untersuchung der Immunzellaktivität im Schädelknochen wurden TSPO-PET-Daten von Patienten mit neu diagnostiziertem GB analysiert (n = 40). Regionale TSPO-PET-Signale des Schädelknochens wurden mit einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe verglichen und mit der Tumorlokalisation sowie den Tumorvolumina in TSPO-PET und MRT korreliert. Eine Subgruppe von Patienten (n = 7) erhielt eine erneute TSPO-PET nach Radiochemotherapie (RCT) ohne vorherige Resektion.
Zur experimentellen Validierung wurden longitudinale TSPO-PET-Untersuchungen im SB28-GB-Mausmodell zu frühen, mittleren und späten Zeitpunkten des Tumorwachstums durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Spezifitätsprüfung mit unmarkiertem (kaltem) TSPO-Tracer, um zu bestätigen, dass das PET-Signal überwiegend von TSPO-exprimierenden Zellen stammt und nicht durch freien Tracer im Knochenmark oder im angrenzenden Gewebe beeinflusst wird. Abschließend erfolgten durchflusszytometrische Analysen intraoperativ gewonnener Knochenproben von Patienten mit GB sowie von Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension als Kontrollgruppe zur Bestimmung von TSPO-Expression und Immunzellzusammensetzung.
Ergebnisse: Patienten mit GB zeigten global erhöhte TSPO-PET-Signale im Schädelknochen mit regionaler Betonung frontotemporaler Areale (+24%; $p < 0{,}001$). Die Signalintensität des Schädelknochens korrelierte mit dem TSPO-PET-Signal des Tumors ($R = 0{,}39$; $p = 0{,}016$), mit dem TSPO-positiven Tumorvolumen ($R = 0{,}39$; $p = 0{,}019$) und dem Tumorvolumen der T2-FLAIR ($R = 0{,}46$; $p = 0{,}0042$). Oberflächlich gelegene Tumore zeigten höhere TSPO-PET-Signale im angrenzenden Schädelknochen, wobei die Signalsteigerung räumlich mit der Tumorlokalisation übereinstimmte. In der longitudinal untersuchten Subgruppe zeigte sich eine hohe regionale Korrelation der Baseline- und Follow-Up TSPO-PET-Signale im Schädelknochen ($R = 0{,}77$; $p < 0{,}001$), sowie nach RCT eine konsistente Abnahme der Signalintensität (−17%, $p = 0{,}039$).
Im Mausmodell fanden sich vergleichbare regionale Verteilungsmuster mit Signal-Maximum zum mittleren Zeitpunkt und anschließend erneutem Rückgang des TSPO-PET-Signals. Die Kontrolle mit kaltem Tracer führte zu einer deutlichen Reduktion des Signals im Schädelknochen und bestätigte damit die zellspezifische Herkunft der PET-Signale. Humane Knochenproben von Patienten mit GB zeigten eine erhöhte TSPO-Expression sowie eine verstärkte Proliferation myeloischer Zellpopulationen im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Daten sprechen für eine funktionell aktive myeloische Immunzellpopulation im Knochenmark des Schädelknochens von Patienten mit GB, die im zeitlichen Verlauf dynamische Veränderungen zeigt und mittels TSPO-PET detektiert werden kann. Damit erweitern die Ergebnisse bestehende Erkenntnisse zu Lymphozyten und Neutrophilen im Schädelknochen und unterstreichen die Bedeutung dieses bislang wenig untersuchten Immunkompartiments. Die Studie eröffnet ebenso neue Perspektiven für die Entwicklung bildgebungsbasierter Biomarker zur Detektion myeloischer Immunzellaktivität sowie für gezielte immunmodulatorische Therapieansätze in der Neuroonkologie.

DGN-WP-326

[18]FET- PET sensitivity in primary brain tumors according to CNS WHO 2021: Value and pitfalls in presurgical implementation

Christoph Oster[1,2], Tobias Blau[3], Francesco Barbato[4], Teresa Schmidt[1], Jana Grieger[1], Kathrin Kizina[1], Giorgio Cappello[1], Leon Jekel[1], Sandeep Sharma[1], Jonas Feldheim[1,5], Lazaros Lazaridis[6], Lukas Kessler[4], Yahya Ahmadipour[7], Hanah Karadachi[7], Laurèl Rauschenbach[2,7], Ulrich Sure[7], Christoph Kleinschnitz[1], Nils Dörner[8], Martin Stuschke[9], Christoph Pöttgen[9], Björn Scheffler[2,10], Andreas Junker[3], Kathy Keyvani[3], Elke Hattingen[11], Cornelius Deuschl[8], Ken Herrmann[4,12], Martin Glas[1,2,13,14], Sied Kebir[1,2]

[1]Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, [2]German 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, [3]Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, [4]Department of Nuclear Medicine, University of Duisburg-Essen, and German Cancer Consortium (DKTK)-University Hospital Essen, Essen, Germany, [5]Department of Neurology, University Hospital Nuernberg, Paracelsus Medical University, Nuernberg, Germany, [6]Department of Neurology, University Hospital Knappschaftskrankenhaus Bochum, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, [7]Department of Neurosurgery and Spine Surgery and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, [8]Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, [9]Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, [10]German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, [11]Department of Neuroradiology, Goethe University Hospital, Frankfurt/Main, Germany, [12]National Center for Tumor Diseases (NCT), NCT West, Germany, [13]Department of Neurology and Neurooncology, St. Marien Hospital, Luenen, Germany, [14]Department of Neurooncology, Center for Neurology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

Background: FET-PET imaging has proven to be a valuable tool for characterizing unclear brain lesions that cannot be clearly classified using conventional non-invasive diagnostics. In 2021, the World Health Organization (WHO) introduced significant changes to the classification of central nervous system (CNS) tumors. Based on certain molecular markers, gliomas that were previously classified as low-grade may now be reclassified as high-grade. A subgroup of grade II gliomas according to the 2016 WHO classification may not show detectable FET uptake or signs of malignancy on MRI, which, in light of the new classification, may lead to an underestimation of such tumors and potentially to incorrect treatment decisions, including the decision not to proceed with surgery. Such decisions may ultimately lead to poorer treatment outcomes for patients. The aim of this study is to improve the evidence for the decision-making process regarding the management of unclear brain lesions.

Objectives: Validation of preoperative imaging for unclear brain lesions in light of the new CNS WHO classification.

Question: How often is the malignancy of a unclear brain lesion underestimated based on preoperative MRI and ^{18}F-PET, in light of the new WHO classification for the CNS?

Methods: In this study, we conducted a retrospective analysis of all patients who underwent FET-PET imaging of the brain prior to their first brain surgery between January 2017 and June 2021 in Essen, Germany. TBRmax was determined to quantify the amino acid metabolism of the unclear lesions. We compiled the results from preoperative MRI examinations and evaluated them with a blinded radiologist to determine whether the lesion showed signs of malignancy based on MR morphology.

The initial results of the neuropathological analyses were then assigned to cases according to the CNS WHO 2016 classification, and the tissues were reclassified according to the current CNS WHO 2021 classification using appropriate molecular analyses. Our analysis focused on determining the number of cases in which the malignancy of an unclear brain lesion was underestimated according to the respective classification based on previous imaging.

Results: We were able to identify 84 patients for the study. By far the most common tumor in our cohort after reclassification was glioblastoma, IDH wild-type, CNS-WHO grade 4 (n=35). High-grade astrocytoma with piloid features, WHO grade 3, had both the highest TBRmax value (5.11) and the highest TBRmean value (2.72).
The assessments based on imaging examinations consisting of ^{18}FET-PET and MRI led to an underestimation of the malignancy of the disease in 10 % (n=8, according to the CNS WHO 2016 classification) and 13 % (n=11, according to the CNS WHO 2021 classification).
In only 54% and 51% of cases, respectively, was the malignancy correctly assessed on the basis of imaging. The combined use of ^{18}FET-PET and MRI led to a complete misinterpretation of malignancy in 19% of cases (n=16) and 21.4% of cases (n=18), respectively.
Conclusions: In summary, this study provides further evidence that, given the findings on the prognosis of specific molecular changes that are reflected in the CNS WHO 2021 classification but not in imaging stigmata, unclear, suspicious brain lesions should be proactively removed surgically or biopsied, provided that circumstances such as tumor location and the general condition of the patient allow this, in order to initiate the correct therapy and thus presumably improve the prognosis for patients.

DGN-WP-371

Nichtinvasive Prädiktion molekularer Subtypen im therapienaiven Glioblastom mittels Amid-Proton-Transfer-(APT-)Bildgebung

Inga Krause[1], Thomas Zeyen[2], Andreas Decker[3], Florian Kroh[4], Julia Scheuble[2], Lea Friker[5,6], Torsten Pietsch[5], Sebastian Regnery[7], Alexander Effland[8], Johannes Weller[2], Niklas Schäfer[2], Alexander Radbruch[1], Ulrich Herrlinger[2], Daniel Paech[1,4]

[1]Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [2]Klinik für Neuroonkologie, Zentrum für Neurologie und Zentrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [3]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland, [4]Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States, [5]Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [6]Institut für Experimentelle Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland, [7]Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, [8]Institut für Angewandte Mathematik, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Prognose und Therapieansprechen von Glioblastomen sind sehr heterogen und können nicht alleine anhand der konventionellen Bildgebung abgeschätzt werden. Die proteingewichtete Amid-Proton-Transfer-(APT-)Bildgebung erlaubt nichtinvasive Einblicke in das Mikromilieu von Geweben, indem sie deren Gehalt an endogenen Proteinen und Peptiden widerspiegelt.
Ziele: Ziel dieser Studie war es, Assoziationen zwischen der APT-Signalintensität und histologisch-molekularen Markern (DNA-Methylierungs-Subklasse, MGMT-Promotor-Methylierung, Ki-67-Index), demographischen Daten (Alter, Geschlecht) sowie dem Outcome (PFS, OS) bei erstdiagnostizierten Glioblastomen festzustellen.
Fragestellung: Kann die APT-Bildgebung die Vorhersage von molekularen und prognostischen Markern in therapienaiven Glioblastomen unterstützen?
Methoden: In diese retrospektive Studie wurden 53 erwachsene Patient*innen mit therapienaivem Glioblastom, IDH-Wildtyp (ZNS WHO Grad 4) eingeschlossen, bei denen vor der Operation eine APT-MRT bei 3T (Philips Achieva) durchgeführt wurde. Der Median der Zeitspanne zwischen Bildgebung und Gewebeentnahme betrug zwei Tage. 'Regions of Interest' (ROIs) wurden in den kontrastmittelaufnehmenden Arealen der T1-gewichteten Sequenz sowie in den hyperintensen Arealen der FLAIR-Sequenz mithilfe des 'HD-GLIO'-Algorithmus automatisiert festgelegt und bei Bedarf manuell angepasst. Anschließend erfolgte die Korrelation der Mediane und des 90. Perzentils (p90) der APT-Signalintensitäten

mit histologisch-molekularen, demographischen und prognostischen Markern der therapienaiven Glioblastome. Die verwendeten statistischen Tests umfassten nichtparametrische Tests, multivariate lineare Regression und Cox-Regressionsanalysen.

Ergebnisse: Glioblastome des mesenchymalen Methylierungssubtyps wiesen im Vergleich zu den RTK1- und RTK2-Subtypen eine signifikant höhere mediane (p = 0,004) und p90-APT-Signalintensität (p = 0,035) in der T1-ROI auf, unabhängig vom MGMT-Status und Ki-67-Index. Die MGMT-Promotor-Methylierung war mit höheren p90-APT-Werten in der T1-ROI assoziiert (p = 0,035).

Der Ki-67-Index zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der APT-Signalintensität, jedoch wiesen Glioblastome mit höheren Ki-67-Werten tendenziell eine höhere mediane APT-Signalintensität in der T1-ROI auf (p = 0,13). Eine höhere mediane APT-Signalintensität in der T1-ROI war moderat mit einem jüngeren Alter assoziiert (p = 0,03).

Es zeigte sich kein Zusammenhang der APT-Signalintensität mit dem Geschlecht. Die APT-Signalintensität war nicht unabhängig mit dem progressionsfreien oder dem Gesamtüberleben assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die APT-MRT spiegelt die molekulare Heterogenität bei therapienaiven Glioblastomen wider - insbesondere beim mesenchymalen Subtyp - und untermauert damit ihre Rolle als ergänzender bildgebender Biomarker für die nichtinvasive molekulare Charakterisierung. Weitere Studien sind notwendig, um das Potenzial der APT-Bildgebung in der Diagnostik und Prognoseabschätzung von Glioblastomen zu untersuchen.

DGN-WP-485

NfL, GFAP und KFLC bei Neurotoxizität unter CAR-T- und Checkpoint-Inhibitor-Therapie: Biomarker zur Abschätzung von Schwere und Outcome

Sandra Nay[1], Franz Felix Konen[1], Lotta Völker[1], Sophia Carl[1], Lina Marie Albers[1], Erda Bucak[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Lea Grote-Levi[1], Philipp Schwenkenbecher[1], Stephan Halle[2], Ralf Lichtinghagen[3], Lisa Johanna Hofer[4], Jens Kuhle[5], Tabea Constanze Fröhlich[6], Christian Schultze-Florey[6], Imke von Wasielewski[7], Philipp Ivanyi[6], Nora Möhn[8], Thomas Skripuletz[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Immunologie, Hannover, Deutschland, [3]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, Hannover, Deutschland, [4]Universität Basel, Medizinische Fakultät der Universität Basel, Departement Klinische Forschung (DKF), Basel, Schweiz, [5]Universität Basel, Medizinische Fakultät der Universität Basel, Neurologie, Basel, Schweiz, [6]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland, [7]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hannover, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroimmunologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Immunonkologische Therapien wie CAR-T-Zell-Therapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren haben die Behandlung maligner Erkrankungen grundlegend verändert, sind jedoch mit potenziell schweren neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. Die pathophysiologischen Mechanismen dieser Neurotoxizität sind bislang nur unzureichend verstanden. Etablierte Biomarker wie Neurofilament-Leichtketten (NfL) als Marker neuroaxonaler Schädigung, glial fibrillary acidic protein (GFAP) als Marker astroglialer Aktivierung sowie Kappa-freie Leichtketten (KFLC) als Marker intrathekaler Immunaktivität könnten zur besseren Charakterisierung beitragen. Erste Daten weisen auf eine Assoziation von NfL mit Schweregrad und klinischem Outcome neurotoxischer Komplikationen hin.

Ziele: Untersuchung der Dynamik von NfL, GFAP und KFLC bei Patienten unter CAR-T- und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie sowie deren Zusammenhang mit Auftreten, Schweregrad und klinischem Outcome von Neurotoxizität.

Fragestellung: Können NfL, GFAP und KFLC als Biomarker zur differenzierten Erfassung neurotoxischer Komplikationen unter CAR-T-Zell- und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie beitragen?

Methoden: Prospektive, multizentrische Studie bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen unter CAR-T- oder ICI-Therapie. Die Bestimmung von KFLC erfolgte mittels Atellica (Siemens), NfL und GFAP wurden mit Elecsys (Roche) quantifiziert. Die Auswertung erfolgte anhand altersadaptierter Z-Scores.
Ergebnisse: Bislang wurden 158 Patienten unter ICI-Therapie eingeschlossen, von denen 22 eine Neurotoxizität entwickelten. In der CAR-T-Kohorte wurden 50 Patienten untersucht, darunter 19 mit ICANS. Die detaillierte Analyse der Biomarkerverläufe sowie deren Korrelation mit klinischen Parametern und klinischem Outcome ist Gegenstand laufender Auswertungen. Finale Ergebnisse werden präsentiert.
Schlussfolgerungen: Die kombinierte Analyse von NfL, GFAP und KFLC stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Charakterisierung neurotoxischer Komplikationen unter modernen Immuntherapien dar und könnte künftig zur verbesserten Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung beitragen.

DGN-WP-509

Diagnostische und prognostische Biomarker bei primären und sekundären ZNS-Lymphomen

Rose Fattahi[1], Lea Grote-Levi[1], Franz Felix Konen[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Sandra Nay[1], Nora Möhn[1], Dominica Hudasch[1], Kurt-Wolfram Sühs[1], Christian Schultze-Florey[1], Thomas Skripuletz[1], Philipp Schwenkenbecher[1]
[1]*Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland*

Hintergrund: Primäre (PZNSL) und sekundäre Lymphome (SZNSL) des zentralen Nervensystems (ZNS) sind seltene maligne Erkrankungen des lymphatischen Systems. Die Prognose ist stark abhängig von einer frühzeitigen Diagnosestellung, um schnellstmöglich eine entsprechende Therapie einleiten zu können. Die klinische Manifestation der ZNS-Lymphome kann sehr heterogen sein und Ergebnisse der MRT-Bildgebung sind oftmals nicht eindeutig. Daher stellt die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis einen wichtigen Bestandteil in der diagnostischen Abklärung dar, insbesondere in Bezug zu möglichen Differentialdiagnosen des ZNS-Lymphoms aus dem Bereich der neurologischen Autoimmunerkrankungen oder Infektionserkrankungen.
Bei diesen Differentialdiagnosen können Liquorveränderungen auftreten, die schwierig voneinander abzugrenzen sind. Auch nach Diagnosestellung sind Prognose und Therapieansprechen bei ZNS-Lymphomen heterogen. Verschiedene Biomarker des Liquor cerebrospinalis für Diagnose und Prognose des ZNS-Lymphoms wurden bisher untersucht, konnten sich aber bisher nicht in der Routineuntersuchung etablieren.
Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es Liquorparameter von PZNSL-und SZNSL-Patient:innen zu identifizieren, die in der differentialdiagnostischen Abgrenzung und für die Prognose genutzt werden können.
Fragestellung: Bestehen Unterschiede bei Liquorparametern zwischen Patient:innen mit PZNSL oder SZNSL im Vergleich zu Patient:innen mit neurologischen Infektionserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen des ZNS? Haben Liquorparameter eine prognostische Relevanz?
Methoden: In dieser retrospektiven, monozentrischen Analyse wurden 104 ZNS-Lymphom-Patient:innen eingeschlossen, die zwischen 2016 und 2025 an der Medizinischen Hochschule Hannover behandelt wurden. Die Analyse berücksichtigt klinische, laborchemische, radiologische sowie histologische Daten der Patient:innen und fokussiert sich auf liquorchemische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Liquorparameter werden mit Analyseergebnissen von Patient:innen mit autoimmuner ZNS-Erkrankung Multipler Sklerose (n=134), Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (n=10) / MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung (n=10), Neurosarkoidose (n=35), sowie ZNS-Infektionserkrankungungen wie Toxoplasmose (n=7), Neuroborreliose (n=43) und PML (n=26) verglichen.
Ergebnisse: Von den 104 inkludierten ZNS-Lymphom-Patient:innen hatten 54 (51,9%) ein primäres und 50 (48,1%) ein sekundäres ZNS-Lymphom. PZNSL-Patient:innen zeigten ein medianes Überleben von 1036 Tagen und eine 12-Monats-Überlebensrate von 69,6%, während SZNSL-Patient:innen ein medianes Überleben von 1727 Tagen und eine 12-Monats-

Überlebensrate von 73,3% aufwiesen; der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. In der für Alter und Geschlecht adjustierten multivariaten Cox-Regression konnte ein erhöhter IgG-Index sowie die intrathekale IgG-Synthese signifikant mit einem kürzeren medianen Überleben assoziiert werden (HR=2,22 je Einheit Anstieg; 95%CI=1,03–4,79; p=0,043 bzw. HR=2,77; 95%CI=1,01–7,57; p=0,048). Von den PZNSL- Patient:innen zeigten 15 (39,47%) positive oligklonale Banden (OKB) im Liquor, während bei den SZNSL-Patient:innen 8 (19,09%) positive OKB aufwiesen.
Die Liquorzellzahl/µl zeigte sich bei der PZNSL-Kohorte mit einem Median von 9,3(IQR: 3,3-51,7) niedriger als bei der SZNSL-Kohorte (Median: 11,35; IQR: 5,225-136,7). Das Gesamtprotein im Liquor ist in der PZNSL-Kohorte (Median: 826; IQR: 579,5-1396) jedoch höher als in der SZNSL-Kohorte (Median: 772,5; IQR: 580-1324). Univariate Cox-Regressionsanalysen zeigten, dass Liquorparameter wie Liquorzellzahl, OKB und Gesamtprotein allerdings keine zusätzlichen prognostischen Informationen liefern.
Die weiterführende Auswertung der Daten, insbesondere hinsichtlich der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu entzündlichen und infektiösen Erkrankungen ist derzeit noch nicht abgeschlossen und wird auf dem DGN-Kongress präsentiert.
Schlussfolgerungen: Die Analyse des Liquor cerebrospinalis stellt einen essenziellen Bestandteil in der differentialdiagnostischen Abklärung von ZNS-Lymphomen dar. Die aufgezeigten Ergebnisse unterstreichen das Potenzial ausgewählter Liquorparameter für die Risikostratifizierung, das in weiteren Analysen und prospektiven Studien validiert werden sollte.

DGN-YT-19

Dual-drug ferritin nanocages reduce tumor growth in IDH-wildtype and IDH-mutant glioma models

Mara Schietinger[1], Sabri E. M. Sahnoun[2,3], Edda Krug[1], Philipp Niklas Loewe[1], Paolo Alimonti[3,4], Emiel P. C. van der Vorst[5,6], Najaf Mammadbayli[2], Agnieszka Morgenroth[2], Daniel Müller[7], Eva Miriam Buhl[8], Bernd Neumaier[9,10], Felix Mottaghy[2,11], Jörg B. Schulz[1,12], Katherine A. Vallis[3], Pardes Habib[1,13]

[1]Department of Neurology, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [2]Department of Nuclear Medicine, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [3]Department of Oncology, University of Oxford, Aachen, Germany, [4]Department of Neurosurgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States, [5]Department of Internal Medicine I, Aachen-Maastricht Institute for Cardio-Renal Disease (AMICARE), and Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR), University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [6]Institute for Cardiovascular Prevention (IPEK), Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany, [7]Interfaculty Chair of Neurobiology, Clinic for Neurology, RWTH Aachen University Medicine (UKA) and Institute for Biology 2, Faculty for Mathematics, Computer and Natural Sciences, Aachen, Germany, [8]Electron Microscopy Facility, Institute of Pathology, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, [9]Institute of Radiochemistry and Experimental Molecular Imaging, University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany, [10]Institute of Neuroscience and Medicine, Forschungszentrum Juelich Gmb, Juelich, Germany, [11]Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Netherlands, [12]JARA-BRAIN Institute of Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Forschungszentrum Juelich GmbH and RWTH Aachen University, Aachen, Deutschland, [13]Department of Neurosurgery and Stanford Stroke Center, Stanford University School of Medicine, Stanford, United States

Background: Limited blood-brain barrier penetration and rapid signaling adaptation remain central obstacles in the treatment of high-grade gliomas, with therapeutic responses differing between IDH-wildtype and IDH-mutant subtypes. Nanocarrier-based delivery systems offer the potential to improve intracerebral drug accumulation while enabling multimodal therapeutic strategies. Protein-based nanocarriers, such as the heavy chain of human ferritin (FTH1), are particularly attractive due to their transferrin receptor-mediated transport across the blood-brain barrier and their intrinsic suitability for multifunctional engineering.

Objectives: To evaluate multifunctional FTH1 nanocages as a platform for delivery of dual chemotherapeutics with PET-compatible radiolabeling, and to assess whether genotype-associated differences in therapeutic response are linked to treatment-modulated kinase signaling networks.

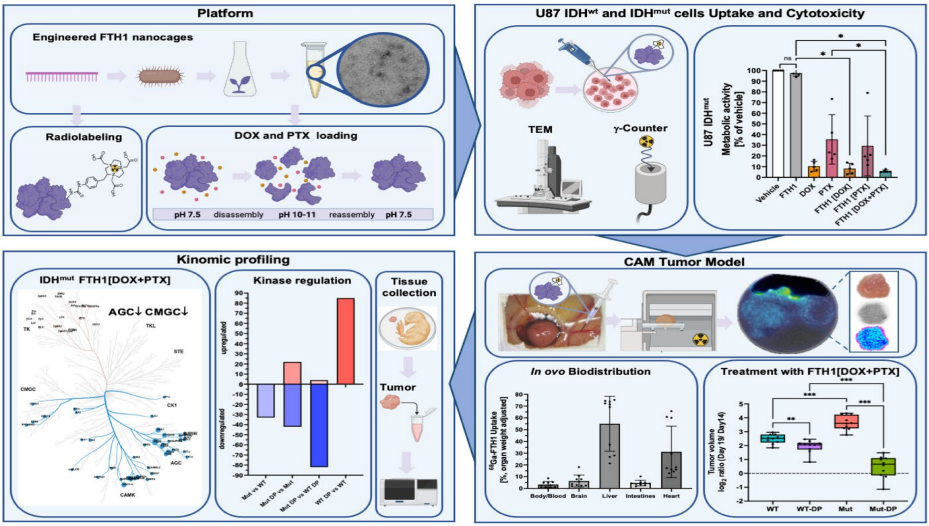
Question: Do FTH1 nanocages loaded with doxorubicin and paclitaxel reduce tumor growth in experimental glioma models, and can kinase-level signaling alterations help explain differences in therapeutic response between IDH-wildtype and IDH-mutant tumors?

Methods: FTH1 nanocages were loaded with doxorubicin and paclitaxel and radiolabeled with gallium-68 to assess labeling efficiency and imaging compatibility. Cellular uptake and cytotoxicity were evaluated in vitro. Drug loading and release kinetics were characterized under pH-dependent conditions.

Intracerebral distribution, tumor accumulation, and therapeutic effects were evaluated in IDH-wildtype and IDH-mutant glioma models using the in-ovo chorioallantoic membrane system. Tumor growth and embryo survival were quantified. Treatment-associated signaling alterations were analyzed using kinomic profiling with family-level pathway interpretation.

Results: FTH1 nanocages showed radiolabeling efficiencies exceeding 98%, efficient drug encapsulation, and robust cellular uptake, with cytotoxic effects observed for the drug-loaded formulations in vitro. In the chicken embryo model, nanocages demonstrated intracerebral distribution and tumor accumulation. Dual-drug treatment significantly reduced tumor growth compared with controls ($p < 0.001$), with stronger effects observed in IDH-mutant tumors ($p < 0.001$). Embryo survival was improved under treatment conditions.

Kinomic profiling revealed broad suppression of AGC and CMGC kinase families, consistent with reduced activity of cell-cycle- and survival-associated signaling pathways. These changes were more pronounced in IDH-mutant tumors and indicate genotype-associated differences in treatment-related kinase network regulation.



Conclusions: Dual-drug-loaded FTH1 nanocages reduce tumor growth in experimental glioma models and reveal genotype-associated differences in kinase signaling responses. These findings support further investigation of ferritin-based nanocarriers as a strategy to enhance chemotherapeutic delivery in glioma and suggest that genotype-associated signaling adaptation may contribute to differential therapeutic susceptibility between IDH-defined tumor subtypes. In addition, the high-efficiency gallium-68 radiolabeling supports the potential for quantitative imaging-based tracking of nanocage distribution, enabling future image-guided evaluation of intracerebral drug delivery.

Neuropsychologie & Schlaf

DGN-IN-117

Narcolepsy Incidence, Prevalence and Burden in Germany: InGef Database Analysis

Maureen Watt[1], Stephen Crawford[1], Itzíar Ubillos[2], Belene Podmore[2], Agueda Azpeitia[2], Jana Knop[3], Alvaro Kitchin[2], Dominik Obermueller[4], Raeleesha Norris[4], Renata Almeida Schreck[5]

[1]Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, United States, [2]OXON Epidemiology, Madrid, Spain, [3]Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. Berlin, Berlin, Germany, [4]InGef – Institute for Applied Health Research Berlin GmbH, Berlin, Germany, [5]Sleep Medicine Center, Regensburg, Germany

Background: Narcolepsy (types 1 and 2) is a neurologic hypersomnolence disorder defined by a range of symptoms including excessive daytime sleepiness (EDS) and cataplexy (type 1 only).
Objectives: To provide updated estimates of the diagnosed prevalence, incidence and burden of narcolepsy in Germany using a large health care claims database.
Question: What are the incidence, prevalence and burden of narcolepsy in Germany, and what clinical characteristics, comorbidities and management patterns are observed in these patients?
Methods: Retrospective cohort study using anonymized healthcare claims data involving 8.2 million people within the InGef database (2018-2023). Cohorts included pre-existing narcolepsy cases (PCN), incident narcolepsy cases (ICN) and controls (Figure 1).

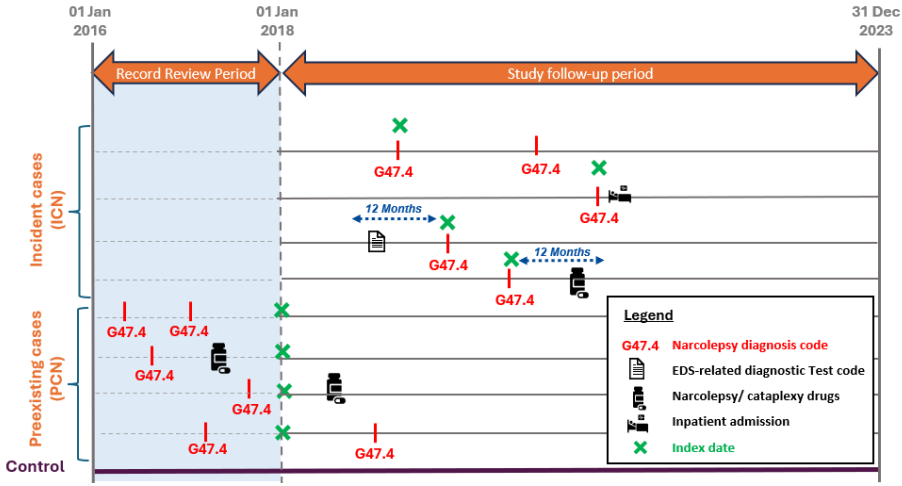


Figure 1.

Results: A total of 1,757 narcolepsy cases were identified; 1,163 PCN and 594 ICN. Mean (SD) age was 40.13 (19.5) for ICN and 48.11 (18.1) for PCN cohorts. 13% of ICN and 4% of PCN were children/adolescents (<18 years). Overall (2018-2023) prevalence per 100,000 people was 21.29 (95% CI: 20.30-22.31); annual incidence decreased from 1.93 to 1.18 per 100,000

person-years between 2018 and 2023 (Figure 2). Overall prevalence and annual incidence were higher in adults (≥18 years) vs. children/adolescents (prevalence: 25.13 vs 7.10 per 100,000; annual incidence, 2018–2023: 1.27-2.08 vs 0.60-1.38 per 100,000 person-years, respectively), with comparable rates in males and females.

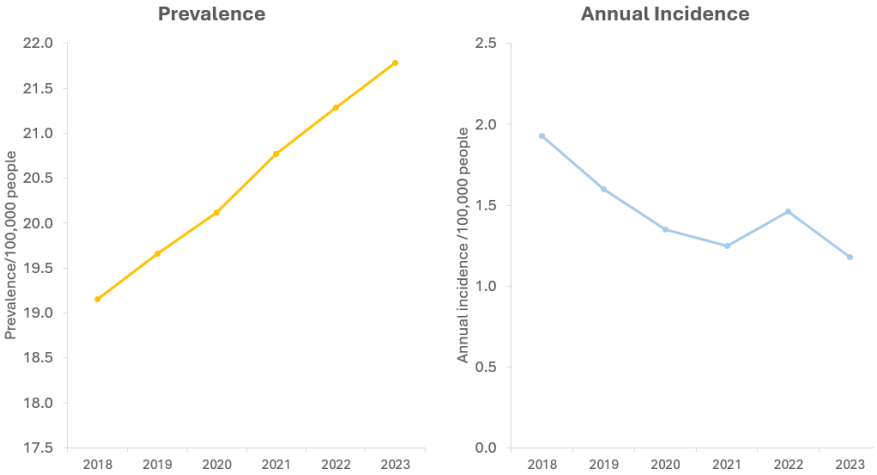


Figure 2.

Comorbidities were more frequent in ICN and PCN vs. controls, including non-narcolepsy sleep disorders (42.6% and 45.4% vs. 7.4%, respectively), psychiatric disorders (43.9% and 58.5% vs. 20.6%), and nervous system diseases (50.3% and 47.7% vs. 22.0%). The most frequently prescribed narcolepsy medications in ICN were modafinil (122 [24.95%] patients) and methylphenidate (43 [8.8%] patients).

Conclusions: This study provides robust estimates of incidence, prevalence and comorbidity burden associated with narcolepsy within the German population relative to controls.

DGN-IN-137

Consistency of Objective Results on Sleep Onset and Sleep Maintenance Parameters From Global Studies of Lemborexant

Alan Lowe[1], Naoto Yamakawa[2], Takao Takase[2], Dinesh Kumar[3], Naoki Kubota[2], Margaret Moline[3]
[1]University of Toronto, Toronto, Canada, [2]Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan, [3]Eisai Inc., Nutley, United States

Background: When selecting a hypnotic for patients, it is important to know whether there are differences in response based on age, sex and/or race. To increase patient diversity across the clinical development program for lemborexant (LEM), a dual orexin-receptor antagonist approved to treat adults with insomnia, 2 additional studies were conducted beyond the original two phase 3 studies that enrolled patients in North America, Europe, and Japan, but few from South Korea and none from China. Since studies have now completed in these latter countries, it is possible to compare polysomnography (PSG) results from the global study with those from South Korea and China.
Objectives: To assess the consistency of effects of LEM treatment on objective sleep parameters, as assessed by PSG across these 3 studies conducted globally (Study 304), in South Korea (Study 204), and in China (Study 311)
Question: Are the effects of LEM treatment on objective sleep parameters consistent across various patient populations, including patients from South Korea and China?
Methods: Each study was 1-month, multiple-site, randomized and placebo-controlled enrolling participants with insomnia disorder. Study E2006-G000-304 (Study 304) included females aged ≥55 /males ≥65 years with confirmed sleep maintenance insomnia. Studies E2006-J086-311 (Study 311) and E2006-J082-204 (Study 204) enrolled adults ≥18 and 19–80 years, respectively, with confirmed sleep onset and/or maintenance insomnia. PSGs were obtained during the placebo run-in (baseline) and at end of treatment. Each study included LEM 10 mg (LEM10) and placebo. Study 304 included zolpidem extended-release, and Studies 204 and 304 included LEM 5 mg (not discussed here). Changes from baseline to Day 30 in latency to persistent sleep (LPS), sleep efficiency (SE), and wake-after-sleep-onset (WASO) were calculated. Safety was assessed.
Results: Results from the 3 PSG studies (204, 304, and 311) were compared using 95% CIs. LEM10 led to larger changes from baseline in LPS, SE, and WASO compared with placebo. The CIs overlapped, demonstrating that the direction and magnitude of effect were similar. In all studies, the overall incidence of LEM10 treatment-emergent adverse events was similar to placebo, and most were mild/moderate.
Conclusions: These data support the view that LEM is an effective and well-tolerated treatment for patients with insomnia without influence by race/national origin.

DGN-IN-141

Short-Term Effects of Lemborexant on Subjective Sleep Parameters in Adults With Chronic Insomnia

Margaret Moline[1], Dinesh Kumar[1], Kate Pinner[2], Jocelyn Cheng[1], Taro Kishi[3], Michinori Koebis[4]
[1]Eisai Inc., Nutley, United States, [2]Eisai Ltd., Hatfield, United Kingdom, [3]Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan, [4]Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan

Background: Despite insomnia disorder being a chronic condition, many clinical development programs include studies of short duration (eg, zopiclone and zaleplon). Conversely, phase 3 studies of dual orexin-receptor antagonists, such as lemborexant (LEM), were longer, with 1- to 6-month double-blind, placebo (PBO)-controlled efficacy components. Two drugs in development for insomnia (dimdazenil and vornorexant) included 2-week trials with patient-reported (subjective) endpoints in their registration programs. Therefore, it was of interest to evaluate LEM sleep diary data across the first 2 weeks of treatment.
Objectives: To evaluate the efficacy of LEM on subjective sleep parameters across the first 7 nights and second 7 nights of treatment in participants with insomnia disorder.
Question: Does treatment with LEM improve subjective sleep parameters across the first and second week of treatment?
Methods: Study E2006-G000-304 (Study 304; NCT02783729) was a 1-month, randomized, double-blind, parallel-group study in older adults (males ≥65 years, females ≥55 years) with insomnia disorder. Study E2006-G000-303 (Study 303; NCT02952820) was a 12-month, randomized, double-blind, PBO-controlled (first 6 months only) study comparing LEM with PBO in adults (≥18 years) with insomnia disorder. Eligibility was confirmed via sleep diary and polysomnography; sleep parameters were assessed via sleep diary. In Study 304, participants were randomized to receive LEM 5 mg (LEM5), LEM 10 mg (LEM10), zolpidem extended-release (not reported here), or PBO. In Study 303, participants were randomized to LEM5, LEM10, or PBO. Sleep diary data from baseline (7 days from run-in period) and the first and second weeks of treatment were analyzed for subjective sleep onset latency (sSOL), sleep efficiency (sSE), wake after sleep onset (sWASO), and total sleep time (sTST).
Results: Study 304 included 208 participants on PBO, 266 on LEM5, and 269 on LEM10 in the analyses. Study 303 included 318 participants on PBO, 316 on LEM5, and 315 on LEM10 in the analyses. In both studies, across the first week of treatment, decreases from baseline for sSOL and sWASO were larger with LEM versus PBO and persisted during the second week of treatment. In both studies, the increases from baseline for sSE and sTST across the first week of treatment were larger with LEM versus PBO and persisted during the second week.
Conclusions: These data support that LEM works quickly to address difficulties with falling asleep and staying asleep, with persistent early-term efficacy, in adults with chronic insomnia.

DGN-WP-13

The Role of the Cerebellum and Ventral Tegmental Area in Appetitive and Aversive Conditioning: A 7 T fMRI Study

Laurenz Richard Kraft-Engel[1], Alice Doubliez[1,2], Enzo Nio[1,2], Nicolas Diekmann[3], Stefan Maderwald[2], Metin Uengoer[4], Christian Josef Merz[5], Sen Cheng[3], Thomas Ernst[1,2], Harald H. Quick[2,6], Dagmar Timmann[1,2]

[1]Essen University Hospital, University of Duisburg-Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro, and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Germany, [2]Erwin L. Hahn Institute for Magnetic Resonance Imaging, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, [3]Institute for Neural Computation, Faculty of Computer Science, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany, [4]Philipps-Univerity Marburg,Department of Psychology, Marburg, Germany, [5]Institute of Cognitive Neuroscience, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, [6]Essen University Hospital, High-Field and Hybrid MR Imaging, Essen, Germany

Background: Extinction learning of learned fear responses is thought to be driven by reward-related prediction errors, with the unexpected omission of an aversive stimulus being a better outcome than expected. The cerebellum and ventral tegmental area (VTA) have been implicated in this process, showing increased activity during aversive stimulus omissions in human fear learning (Nio et al., 2025, eLife), while dopaminergic neurons in the VTA respond to similar signals in rodents (Salinas-Hernández et al., 2018, eLife). Reward-related prediction errors can be examined more directly in an appetitive learning context.

Objectives: This study compares unexpected delivery of reward with the unexpected omission of an aversive US, and investigates whether these events similarly activate the cerebellum and VTA and increase functional connectivity between these regions.

Methods: Using a within-subjects design in a 7 T MRI scanner, 35 healthy participants (19F/16M; age: 25.06 ± 3.94 years) completed an appetitive paradigm using monetary reward and an aversive paradigm using electrical stimulation on two consecutive days. Each paradigm used an acquisition and reversal phase with 62.5% reinforcement.

Results: Behavioral results were consistent with prior work (Petrenko et al., 2025, Behavioural Brain Research), with stronger CS+/CS- differentiation in skin conductance responses during aversive compared with appetitive conditioning. Ratings nevertheless indicated successful learning in both paradigms, with comparable CS+/CS- differentiation for valence and US perception. Preliminary fMRI analyses show cerebellar activation during appetitive and aversive US presentations as well as during unexpected US omissions. Additional analyses, including model-based fMRI analyses and cerebellum–VTA connectivity analyses, are ongoing and will be presented.

DGN-WP-47

EVA – Ein Screeningtest zur Erfassung (E)xekutiver Funktionen, (V)erbaler Flüssigkeit und Gedächtnis(A)bfrage

Emily Schramm[1], Josef Kessler[1,2], Ulrike Lambotte[1], Alexandra Welß[1], Isabell Ballasch[1,2]

[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, [2]Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland

Hintergrund: Exekutive Funktionen sind bedeutsame Voraussetzungen für die Planung und Regulation zielgerichteten Verhaltens [1]. Trotz ihrer hohen Relevanz für die Diagnostik und hoher Prävalenz bei Hirnschädigungen und zunehmenden frontotemporalen Demenzen mangelt es an validen Screeningverfahren. Etablierte Instrumente wie die Frontal Assessment Battery [2] basieren auf veralteten theoretischen Modellen – mit Fokus auf motorischen Funktionen - und sind folglich in der Anwendung oftmals unzureichend. Vor diesem Hintergrund wurde das EVA-Screening (Exekutive Funktionen, Verbale Flüssigkeit und Gedächtnisabfrage) entwickelt, welches eine relevante Erfassung exekutiver Dysfunktionen ermöglicht und das diagnostische Repertoire von Screeningverfahren erweitert.
Ziele: Die vorliegende Studie dient der Evaluation des EVA-Screenings als valides Paper-and-Pencil-Verfahren.
Fragestellung: Inwieweit kann das EVA-Screening durch seine zwei Komplexitätsstufen Leistungsunterschiede bereits in einer gesunden Normstichprobe variabel abbilden? Und in welcher Beziehung steht das EVA-Screening mit anderen neuropsychologischen Tests?
Methoden: Die vorliegende Studie basierte auf *N*=306 kognitiv unbeeinträchtigten Personen (Alter: *M*=57.90, *SD*=9.74; 185 Frauen (60.5%), 120 Männer (39.2%)) und bislang 18 neurologischen Patient*innen (Alter: *M*=46.72, *SD*=16.69; 9 Frauen (50%), 9 Männer (50%)). Das EVA-Screening ist ein Paper-and-Pencil-Verfahren, mit zwei Schwierigkeitsstufen und einer Bearbeitungszeit von maximal 10 Minuten. Als motorischer Subtest dient in Version A eine Luria-Dreiersequenz (Faust, Handkante, flache Hand) und in Version B eine abgewandelte Zweiersequenz (Faust, flache Hand), welche jeweils 60 Sekunden lang simultan zu zwei kognitiven Aufgaben durchgeführt werden. Während Version A eine Subtraktionsaufgabe (ab 100 rückwärts zählen) mit kategorialer verbaler Wortgenerierung (Tiernamen) kombiniert, wird bei B in Einerschritten aufwärts gezählt und mit der Nennung von Eigennamen kombiniert. Abschließend erfolgt in beiden Testvarianten eine Abfrage der bei den Wortgenerierungsaufgaben genannten Begriffe. Zur Validierung des Verfahrens wurde parallel zum EVA-Screening eine umfassende neuropsychologische Testbatterie durchgeführt.

Kognitiver Test	***M***	***SD***
DemTect Summe (max.18)	16.09	2.32
EVA-A genannte Wörter (max. 27)	11.83	3.81
EVA-A erinnerte Wörter (max. 23)	9.10	3.34
EVA-B genannte Wörter (max. 39)	19.75	5.61
EVA-B erinnerte Wörter (max. 36)	16.31	7.80
TMT- A PR (max. 100)	50.72	28.16
TMT- B PR (max. 100)	48.76	29.16
RWT lexikalisch PR (max. 100)	19.57	15.49
RWT semantisch PR (max. 100)	64.59	27.80
FAB (max. 18)	16.89	1.51

Tabelle 1. Ergebnisse der deskriptiven Analyse.

Ergebnisse: Tabelle 1 zeigt die Deskriptivstatistik der Kontrollgruppe. Die variierende Komplexität beider Versionen ermöglicht eine flexible Anpassung an das kognitive Niveau der Probanden. Signifikante Korrelationsanalysen mit etablierten Verfahren wie dem Trail Making Test Version B, sowie dem Regensburger Wortflüssigkeits-Test (lexikalisch und

semantisch) mit Koeffizienten zwischen r=.30 und r=.43 (p<.001) deuten auf eine gute Kriteriumsvalidität zur Erfassung exekutiver Funktionen hin. In einer Pilotstudie erzielten neurologisch erkrankte Personen (Trail Making Test Version A: Perzentil = 26) im EVA-A Subtest Mittelwerte von M=9.67 (genannt) und M=7.06 (erinnert) sowie im EVA-B Subtest M=19.75 (genannt) und M=13.13 (erinnert), womit die Werte unter denen der Kontrollgruppe liegen.
Schlussfolgerungen: Das EVA-Screening erweitert die neuropsychologische Diagnostik um ein valides exekutives Verfahren. Durch die simultane Erfassung multipler exekutiver Teilprozesse ermöglicht es eine relevante Einschätzung dieser kognitiven Leistungen und eine Abgrenzung zu anderen Funktionsstörungen.

DGN-WP-77

Neuropsychologische Defizite nach Meningeom-Behandlung in der neurologischen Rehabilitation

Stefanie Auer[1], Peter Gugel[1], Natalie Gdynia[1], Andreas Gratzer[1], Ingo Haase[2], Hans-Jürgen Gdynia[1]
[1]m&i-Fachklinik Enzensberg, Neurologie, Hopfen am See, Deutschland, [2]m&i-Klinikgruppe Enzensberg, Forschung, Entwicklung und Qualitätsmanagement, Hopfen am See, Deutschland

Hintergrund: Meningeome sind die häufigste Form gutartiger intrakranieller Tumore und führen präoperativ oft zu kognitiven Einschränkungen, die sich nach Entfernung verbessern aber auch bestehen bleiben können.
Ziele: Ziel der präsentierten retrospektiven Studie von Patientendaten aus den Jahren 2019 bis 2024 war die Analyse der neuropsychologischen Befunde bei Aufnahme in die neurologische Rehabilitation nach operativer Versorgung.
Fragestellung: Wie viele Patienten zeigen bei Aufnahme kognitive Defizite hinsichtlich Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Tumorgrad, dem Ausmaß der Entfernung des Meningeoms (vollständig vs. unvollständig) bzw. dem Auftreten von Komplikationen während der OP und dem Auftreten neuropsychologischer Defizite? Korreliert die Lokalisation des Tumors mit der betroffenen kognitiven Domäne?
Methoden: Retrospektiv wurden die Daten von allen Patienten analysiert, die sich nach Akutbehandlung eines cerebralen Meningeoms von 2019 bis 2024 in der Fachklinik Enzensberg zur neurologischen Rehabilitation befanden. Neben demographischen Daten und Tumorcharakteristika wurden vor allem die neuropsychologischen Berichte von zwei erfahrenen Neuropsychologen ausgewertet. Für die Analyse wurden deskriptive Statistiken (Median, Mittelwert, Standardabweichung und Prozentsatz) und nichtparametrische Tests (Fisher-Exakter Test, Chi-Quadrat-Test und Wilcoxon-Test) verwendet.

Kognitive Domäne	**n (%)**
Aufmerksamkeit	67 (100)
Keine Defizite	32 (47.8)
Defizite	35 (52.2)
Gedächtnis	50 (100)
Keine Defizite	28 (56)
Defizite	22 (44)
Exekutive Funktionen	25 (100)
Keine Defizite	13 (52)
Defizite	12 (48)

Abb. 1: Anzahl (absolut und %) der unbeeinträchtigten bzw. beeinträchtigten Patienten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen bei Aufnahme in die neurologische Rehabilitation.

Ergebnisse: Von 2019 bis 2024 wurden 151 Patienten nach Akutbehandlung eines cerebralen Meningeoms an der Klinik

behandelt. Von diesen erhielten 69 individualisierte neuropsychologische Diagnostik mittels in der Praxis gut etablierter Instrumente in mindestens einer kognitiven Domäne. 52,2 % dieser Patienten zeigten Aufmerksamkeitsdefizite, 44 % Gedächtnisdefizite und 48% exekutive Defizite (siehe Abb. 1). Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen dem Resektionsausmaß oder dem Auftreten von Komplikationen während der OP und dem Auftreten kognitiver Einschränkungen. Es zeigte sich jedoch ein Trend, dass höhergradige Tumore eher zu kognitiven Defiziten führen. Die Lokalisation des Tumors korrelierte nicht mit den betroffenen kognitiven Domänen.

Schlussfolgerungen: Meningeome gelten als gut behandelbar. Unsere Daten zeigen jedoch, dass neuropsychologische Einschränkungen nach der Akutbehandlung häufig auftreten, die in der Praxis evtl. noch zu wenig beachtet werden. Selbst leichte kognitive Einschränkungen können in Alltag oder Beruf zu Problemen führen. Daher empfehlen wir bei allen Patienten nach der Akutbehandlung eine genaue neuropsychologische Diagnostik und gegebenenfalls Therapie.

DGN-WP-141

The Cologne Executive Test (KEX): Validation and Improved Normative Data in Parkinson's Disease

Ulrike Lambotte[1], Jannik Scheffels[1,2], Carolin Semmler[1], Suzanna Jatho[1], Elke Kalbe[3], Lena Gröver[1], Anna Sauerbier[1,4], Michael Barbe[1], Laura Hesse[5], Laura Neumaier[5], Doreen Gruber[6], Georg Ebersbach[6], Peter H. Weiss[1,7], Wolfgang Jost[5], Gereon R. Fink[1,7], Josef Kessler[1,3], Stefanie T. Jost[1]

[1]University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, Cologne, Germany, [2]University of Bonn, Department of Psychology, Bonn, Germany, [3]Medical Psychology, Neuropsychology and Gender Studies & Center for Neuropsychological Diagnostics and Intervention (CeNDI), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany, [4]Parkinson Centre of Excellence, King's College Hospital, London, United Kingdom, [5]Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Germany, [6]Movement Disorders Hospital Beelitz, Beelitz-Heilstätten, Germany, [7]Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Cognitive Neuroscience, Forschungszentrum Juelich, Juelich, Germany

Background: Executive dysfunction is a core cognitive feature of Parkinson's disease (PD), yet few PD-specific assessment tools exist, and commonly used instruments are often confounded by motor impairment. The Cologne Executive Test (German: Kölner Exekutiv Test; KEX) is a recently developed neuropsychological screening battery that assesses executive functions with minimal motor demands and short administration time. Besides executive functions, it includes a facial emotion recognition task capturing aspects of social cognition, an increasingly recognized non-motor feature of PD. Despite its conceptual suitability, the KEX has not yet been validated in PD. Beyond validation, improved normative data and standardized score transformations are needed to support clinical interpretation.

Objectives: The primary aim of this study was to validate the KEX in PD patients. Secondary aims were to derive demographically adjusted, regression-based normative subtest scores to establish a weighted composite KEX score for clinical decision-making.

Questions:

1. Are the psychometric properties of the KEX adequate for clinical use in PD?
2. Does the KEX discriminate between executive-impaired and non-impaired individuals according to a gold-standard classification?

Methods: In this multicenter, cross-sectional study conducted across three German centers (Cologne, Wolfach, and Beelitz), participants with PD and healthy controls were assessed using the KEX battery alongside established neuropsychological reference instruments. Psychometric evaluation included reliability, item-level performance, and validity analyses. Reliability was assessed using Cronbach's alpha and split-half reliability with Spearman-Brown correction. Construct and known-groups validity were examined by comparing PD patients with healthy controls and executive-impaired versus non-impaired participants based on a composite gold-standard classification. ROC analyses evaluated diagnostic perfor-

mance and informed the derivation of a weighted composite KEX total score. Normative data were derived from healthy controls using regression-based demographic correction. For each KEX subtest, raw scores were residualized for age and education, transformed into *z*-scores, and combined into a weighted composite score. An Excel-based scoring calculator was developed to facilitate clinical application.
Results: The total sample comprised 361 participants (98 patients with PD and 263 healthy controls). Reliability for the Paired-Associate Learning subtest was good (α = .83 for the short-term recall and α = .78 for the delayed recall) and acceptable for the Emotion Evaluation Test (split-half reliability with Spearman-Brown correction = .72). KEX subtests correlated significantly with their respective reference measures (ρ=.58–.69, all $p < .05$), supporting convergent validity. PD patients performed significantly worse than healthy controls across all KEX subtests (FDR-corrected $p < .05$), supporting known-groups validity. Emotion-specific analyses indicated reduced recognition of fear and disgust in PD. ROC analyses demonstrated acceptable diagnostic performance of the weighted composite KEX score (AUC = .77, 95% CI [.70, .85]). Regression-based normative data, including demographically adjusted *z*-scores for individual subtests, enabled refined clinical interpretation.
Conclusions: The KEX offers a brief and motor-unconfounded approach to assess executive and social cognitive dysfunction in PD, with good psychometric performance and diagnostic accuracy. Its regression-based norms and composite scoring facilitate standardized use and may improve detection of cognitive impairment in clinical and research settings.

DGN-WP-202

Flexiblere auditiv-motorische Wahrnehmungs-Handlungs-Kopplung bei Musiker*innen

Theresa Paulus[1], Jessica Mathke[1], Lars-Michael Schöpper[2], Christian Frings[2], Astrid Prochnow[3], Christian Beste[3], Alexander Münchau[1], Julius Verrel[1], Tobias Bäumer[1]
[1]Universität zu Lübeck, Institut für Systemische Motorikforschung, Lübeck, Deutschland, [2]Universität Trier, Department of Cognitive Psychology, Trier, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Kognitive Neurophysiologie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Beim Musizieren spielt die Integration von Reizen (z.B. Hören von Tönen) bei Handlungen (z.B. Drücken einer Klaviertaste) eine zentrale Rolle. Zur Untersuchung des Zusammenspiels von Wahrnehmungs- und Handlungsprozessen wird häufig das Distraktor-Reaktions-*Binding* (DRB)-Paradigma eingesetzt. Studienergebnisse lieferten bei einer Kohorte mit unterschiedlicher musikalischer Vorbildung erste Evidenz dafür, dass musikalisches Training und eine erhöhte musikalische Wahrnehmungsfähigkeit mit größerer Flexibilität beim Lösen und Neukonfigurieren auditiv-motorischer Ereignisdateien einhergehen. Dabei zeigte sich, dass DRB-Effekte durch die Harmonizität der Distraktor-Stimuli moduliert werden.[1]
Ziel: Ziel dieser Studie ist es, die auditiv-motorische Wahrnehmungs-Handlungs-Kopplung sowie deren Modulation durch die Harmonizität der Stimuli bei professionellen Musiker*innen (PM) im Vergleich zu Nicht-Musiker*innen (NM) zu untersuchen.
Fragestellung: Werden auditiv-motorische DRB-Effekte durch die Harmonizität der auditiven Stimuli sowie durch die Gruppenzugehörigkeit (PM vs. NM) moduliert?
Methoden: Eine Gruppe von n=31 NM ohne musikalische Vorbildung (Altersdurchschnitt 30.5 ± 9.4 Jahre, weiblich n=22) sowie n=31 PM (Altersdurchschnitt 33.0 ± 9.6 Jahre, weiblich n=22, kumulative Übezeit 36792 ± 24500 Stunden) absolvierten ein auditiv-motorisches DRB-Paradigma unter Verwendung harmonischer und disharmonischer Tonpaare als Distraktoren. Ergänzend wurde ein visuell-motorisches DRB-Paradigma durchgeführt. Erfasst wurden die Reaktionszeit, die Antwortgenauigkeit sowie DRB-Effekte (inkompatible minus kompatible Bedingungen) für beide Parameter.
Ergebnisse: Im auditiv-motorischen DRB-Paradigma zeigen sich über beide Gruppen (NM, PM) und Distraktor-Tonpaare (harmonisch, disharmonisch) hinweg signifikante DRB-Effekte bei der Antwortgenauigkeit (vgl. Abb. 1) und der Reaktionszeit ($p < .001$). Die DRB-Effekte werden durch die Harmonizität und die Gruppenzugehörigkeit moduliert ($p < .01$).

Dabei finden sich stärkere DRB-Effekte bei Verwendung disharmonischer im Vergleich zu harmonischen Distraktoren. Zudem sind die DRB-Effekte bei NM stärker als bei PM. In der Gruppe der NM zeigt sich im Vergleich zur Gruppe der PM bei der Antwortgenauigkeit eine signifikant größere Differenz der DRB-Effekte zwischen harmonischen und disharmonischen Distraktor-Tonpaaren ($p = .001$).

Im visuell-motorischen DRB-Paradigma finden sich hingegen keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der DRB-Effekte ($p > .1$).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass musikalisches Training mit einer gesteigerten Flexibilität beim Lösen und Neukonfigurieren auditiv-motorischer Ereignisdateien einhergeht. In der visuellen Modalität ergeben sich keine Gruppenunterschiede; die visuelle Verarbeitung scheint daher für beide Gruppen ähnlich zu sein.

Die Ergebnisse liefern nicht nur neue Einblicke in die Mechanismen der sensomotorischen Integration, sondern eröffnen auch potenzielle Perspektiven für den Einsatz musikalischer Trainingsansätze im klinischen Kontext, beispielsweise bei Erkrankungen mit verstärkten *Binding*-Effekten wie dem Gilles de la Tourette Syndrom[2] oder funktionellen Bewegungsstörungen.[3]

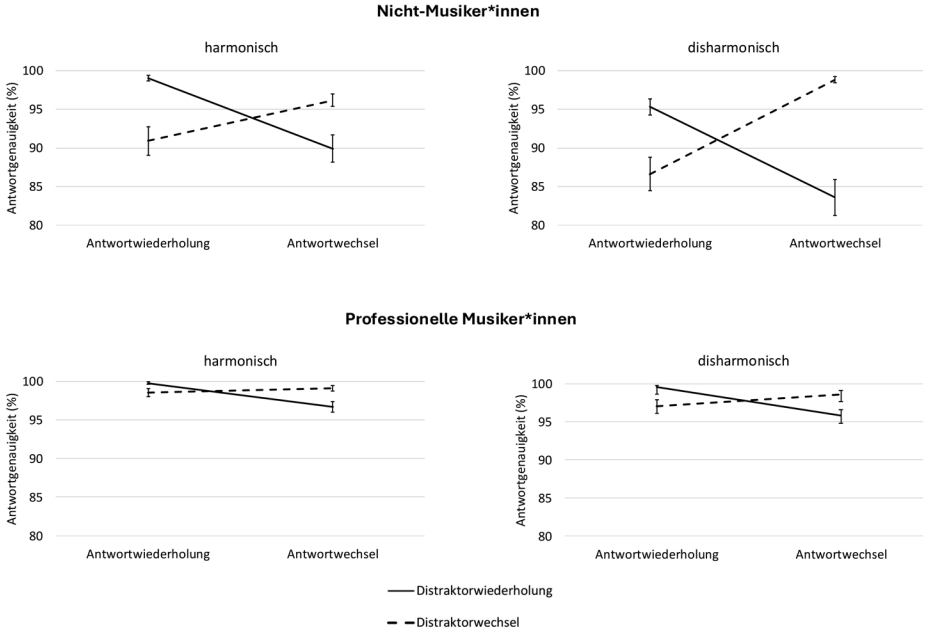


*Abb. 1: Mittelwerte der Antwortgenauigkeit (in %) für kompatible (Antwort- und Distraktorwiederholung bzw. Antwort- und Distraktorwechsel) und inkompatible Bedingungen (Antwortwiederholung und Distraktorwechsel bzw. Antwortwechsel und Distraktorwiederholung) bei Verwendung von harmonischen (links) und disharmonischen Distraktor-Tönen (rechts) bei Nicht-Musiker*innen (oben) und professionellen Musiker*innen (unten). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.*

Referenzen:

1. Paulus T, Prochnow A, Jaworski J, et al. Auditory-motor distractor-response binding is modulated by harmonicity of stimuli and acoustical discrimination skills. *Cortex*. 2026;196:155-170.

2. Kleimaker M, Takacs A, Conte G, et al. Increased perception-action binding in Tourette syndrome. *Brain*. 2020;143(6):1934-1945.
3. Weissbach A, Moyé J, Takacs A, et al. Perception-action integration is altered in functional movement disorders. *Mov Disord*. 2023;38(8):1399-1409.

DGN-WP-204

High-Sensitivity Proteomics bei Narkolepsie Typ 1 – Identifikation neuer Liquor-Biomarker mit NULISA™

Jonas Ranke[1], Petra Steinacker[1], Geert Mayer[2], Markus Otto[1]
[1]Universitätsklinikum Halle (Saale), Univ.-Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland, [2]Universität Witten-Herdecke, Center for Central Disorders of Hypersomnolences, Witten, Deutschland

Hintergrund: Der selektive Verlust hypocretinerger hypothalamischer Neurone kennzeichnet die seltene neuroimmunologische Schlafstörung Narkolepsie Typ 1 (NT1). Neben klinischen und polysomnographischen Befunden steht aktuell nur die Bestimmung von Hypocretin-1 (Hcrt-1) im Liquor als objektivierbares Laborverfahren zur Diagnosestellung der NT1 zur Verfügung. Aufgrund der Notwendigkeit eines aufwendigen Radioimmunoassays für die Hcrt-1-Bestimmung besteht ein Mangel an leicht verfügbaren, sensitiven Biomarkern für die Diagnose, das Therapiemonitoring als auch Prognoseabschätzung der NT1.
Ultrasensitive Multiplex-Immunoassays wie das NULISA™-Verfahren ermöglichen die Untersuchung zahlreicher potentieller Biomarker in minimalen Probenvolumina und eignen sich daher insbesondere bei seltenen Erkrankungen wie der NT1 zur Evaluation neuer Diagnosemarker.
Ziele: Ziel dieser Studie ist die Evaluation neuer potentieller Liquor-Biomarker mit dem NULISA™-Verfahren bei NT1-Patienten im Vergleich zu Kontrollen mit anderen Schlafstörungen.
Fragestellung: Im Rahmen der Zielstellung soll untersucht werden, welche Biomarker bei NT1-Patienten im Vergleich zur Kontrollkohorte unterschiedlich exprimiert werden und sich als potentielle Biomarker für die Erkrankung eignen könnten.
Methoden: In dieser Arbeit fanden Liquorproben von 36 NT1-Patienten (Hcrt-1 <110 pg/mL) und 37 Kontrollen mit anderen Schlafstörungen (Narkolepsie Typ 2, idiopathische Hypersomnie, sekundäre Hypersomnie; Hcrt-1 >110 pg/mL) aus unserer Biobank Verwendung. 126, u.a. neuronale, astrogliale und synaptische, Markerproteine wurden mittels des NULISA™ CNS Disease Panel auf der ARGO-Plattform bestimmt. Das NULISA-Verfahren kombiniert die Vorteile eines klassischen Immunoassays mit einem Next Generation Sequencing, indem die verwendeten antigenspezifischen Antikörperpaare mit Oligonucleotiden gekoppelt sind, welche eine attomolare Sensitivität des Multiplex-Verfahrens erlauben. Zur Validierung der Methode wurde dar synaptische Marker SNAP-25 zusätzlich mit einem etablierten SIMOA-Assay gemessen. Die statistische Auswertung der Resultate erfolgte mittels differentieller Proteinexpressionsanalyse und Spearman-Korrelation.
Ergebnisse: In dieser Arbeit konnten wir 12 signifikant veränderte Proteine im Liquor bei NT1 identifizieren. Unter diesen sahen wir insbesondere deutlich reduzierte relative Liquorkonzentrationen von Amyloid-β 1-42 (Log2FC=-0.74, p=1.99e-02)**,** Neuropeptid Y (Log2FC=-0.72, p=8.25e-03) und brain-derived neurotrophic factor (BDNF, Log2FC=-0.70, p=9.82e-03), während Platelet-derived growth factor (PGF, Log2FC=0.3, p=2.02e-02) und RE1 silencing transcription factor (REST, Log2FC=0.46, p=9.58e-05) eine Erhöhung im Vergleich zu anderen Schlafstörungen zeigten.
Viele der identifizierten Proteine wurden bislang nicht im Kontext von Schlafstörungen untersucht und bieten mit den Ergebnissen dieser proteomischen Analyse nun Ansatzpunkte für neue Biomarker der NT1. Auch der synaptische Marker SNAP-25 zeigte sich bei NT1 erniedrigt im Vergleich zu schlafmedizinischen Kontrollen (Log2FC=-0.24; p=1.72e-02)**.** Zur Validation der NULISA™-Daten erfolgte eine korrespondierende Messung vom SNAP-25 über einen kommerziell verfüg-

baren SNAP-25-SIMOA-Assay. Die reduzierte SNAP-25-Konzentration bei NT1 konnte mittels SIMOA bestätigt werden (Median 74.5 pg/mL vs. 85.8 pg/mL; p=0.003). Zudem zeigte sich eine starke Korrelation zwischen NULISA™- und SIMOA-Messungen (r=0,87; p<0,0001).
Schlussfolgerungen: In der NULISA™-Analyse konnten mehrere potenzielle neue Biomarker bei Patienten mit NT1 detektiert werden, welche neue pathophysiologische Erkenntnisse eröffnen und für die Diagnosestellung der NT1 nützlich sein könnten. Ultrasensitive Multiplex-Immunoassays stellen ein vielversprechendes Werkzeug für zukünftige diagnostische und pathophysiologische Studien bei seltenen neurologischen Erkrankungen dar.

DGN-WP-220

SPATZ: Sprachscreening nach ZNS Schädigung

Helene Wöckinger[1], Josef Kessler[2], Isabell Ballasch[2]
[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, [2]Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies& Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Sprachstörungen stellen eine häufige Folge von Schädigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) dar, die sowohl vaskuläre, infektiöse, traumatische als auch neurodegenerative Ursachen haben können [1,2]. Während globale kognitive Screenings sprachliche Leistungen meist unzureichend erfassen, sind Aphasie-Testbatterien mit hohem Zeit- und Ressourcenaufwand verbunden und im klinischen Alltag nicht immer praktikabel. Daraus ergibt sich eine Versorgungslücke für eine schnelle, belastungsarme und ätiologieübergreifend einsetzbare initiale Sprachdiagnostik.
In diesem Kontext wurde das Sprachscreening nach ZNS-Schädigung (SPATZ) entwickelt. Das etwa 10-15-minütige Instrument erfasst mit fünf Subtests (s. Methode) zentrale sprachliche Funktionen, verzichtet auf Anforderungen an Lesen oder Schreiben und ist auch bei Menschen mit Hemiparese anwendbar. Es ermöglicht so eine praxisnahe Ersteinschätzung sprachlicher Leistungen bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen.
Ziele: In der vorliegenden Studie sollen die Gütekriterien des SPATZ überprüft, sowie dessen Usability/ Feasability und diagnostische Eignung zur Erfassung sprachlicher Beeinträchtigungen nach ZNS-Schädigungen untersucht werden.
Fragestellung: Wie reliabel und valide ist das Sprachscreening SPATZ zur Erfassung sprachlicher Beeinträchtigungen zum späteren Einsatz bei ZNS-Schädigungen?
Methoden: N = 80 Personen wurden einbezogen (Frauen: n=37, Alter: M= 53.89 Jahre, SD= 9.14, Range= 40-75). Der SPATZ umfasst die fünf Subtests semantische Wortflüssigkeit (Tiere/60 sec.), phonematische Wortflüssigkeit (Buchstabe S/ 60 sec.), Farb-Figuren-Test (10 Items), Benenntest (45 Items), sowie ein globales Kommunikationsrating (0-3). Zur Prüfung der konvergenten und divergenten Validität wurden Spearman-Rang Korrelationen mit sprachbezogenen Vergleichsverfahren (ACL, Boston-Naming-Test) bzw. der Geriatrischen Depressionsskala berechnet. Gruppenunterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests überprüft. Zusammenhänge mit soziodemografischen Variablen wurden explorativ analysiert.
Ergebnisse: Der SPATZ-Benenntest korrelierte signifikant mit dem Boston-Naming-Test (rs = .31, p = .006). Der Subtest zur semantischen Wortflüssigkeit war mit dem entsprechenden ACL-Task assoziiert (rs = .55, p < .001) und die phonematische Wortflüssigkeit des SPATZ korrelierte mit der ACL-Wortflüssigkeit (rs = .57, p < .001). Für den SPATZ-Farb-Figuren-Subtest zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem ACL Farb-Figuren-Test (rs = .13, p = .269).
Es sei erwähnt, dass Korrelationen bei Deckeneffekten teilweise problematisch sein können. Zusammenhänge mit depressiver Symptomatik zeigten schwache negative Zusammenhänge mit semantischer Wortflüssigkeit (rs = -.33, p= .003) und phonematischer Wortflüssigkeit (rs = -.22, p =.047), jedoch keine signifikanten Assoziationen mit dem Farb-Figuren-Test (rs = .04, p =.701) oder dem Benenntest (rs = -.12, p = ,308). Höhere Ausbildungsjahre sagten bessere Leistungen in

phonematischer Wortflüssigkeit, Farb-Figuren-Test und Benennen vorher (β = .23- .25). Alter war negativ mit Wortflüssigkeit und Farb-Figuren-Test assoziiert (β = –.25- –.32), nicht jedoch mit Benennen. Für die Subtests zeigten sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Geschlechtes (p ≥ .47).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse liefern erste Hinweise auf die Validität des SPATZ zur Erfassung sprachlicher Leistungen nach ZNS-Schädigungen. Insgesamt sprechen die Befunde für eine gute konvergente und divergente Validität des SPATZ und seine grundsätzliche Eignung als ökonomisches Sprachscreening. Weitere Untersuchungen in klinischen Populationen sind notwendig, um diagnostische Trennschärfe und Anwendbarkeit im Versorgungsalltag zu überprüfen.

Literatur:

1. Akkad et al. (2023), Neuroimage Clin., 39
2. Gumus et al. (2024), Front.Neurol., 15

DGN-WP-240

Der KOMET – ein neues domänenübergreifendes und praxisfreundliches Screeninginstrument zur frühzeitigen Diagnose kognitiver Einschränkungen

Jasmin Zoll[1], Isabell Ballasch[2], Josef Kessler[2]
[1]Neurowissenschaften, Medizinische Fakultät Universität zu Köln, Köln, Deutschland, [2]Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Deutschland, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Deutschland, Köln, Deutschland

Hintergrund: Der **Ko**gnitions**me**ss**t**est„KOMET" dient der Überprüfung kognitiver Leistung über verschiedene Domänen hinweg. Er basiert auf bestehenden Tests bzw. Teilen aus diesen. Die Auswahl der Subtests wurde auf Grundlage intensiver Literaturrecherche, eigener Analysen sowie bereits bestehender Auswertungen herkömmlicher Instrumente und deren Subtests getroffen. Die Ergebnisse dieser Recherchen und Auswertungen wurden im KOMET realisiert.

Ziele: Die vorliegende Studie präsentiert erste Ergebnisse des KOMET aus einer Stichprobe kognitiv unbeeinträchtigter Proband*innen (*N* = 173).

Fragestellung: Wie ist das Verhältnis des KOMET zu bestehenden kognitiven Screening-Instrumenten?

Methoden: Der KOMET besteht aus Subtests zu den Domänen Orientierung, einem verbalen Lerntest mit verzögerter Abfrage, Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit, semantischer Wortflüssigkeit, arithmetischer Fähigkeit, figuralem Gedächtnis sowie einem kurzen Depressionsscreening. Neben dem KOMET absolvierten die Proband*innen auch herkömmliche Screeningtests (s. Tabelle 1).

Die Stichprobe umfasst 173 Proband*innen (Alter: $\bar{x}$ **= 62,06** (*SD* = 9,65); *n* (Frauen) = 104. Alle Proband*innen sind kognitiv unbeeinträchtigt (DemTect ≥ 13 Punkte), ≥ 50 Jahre alt und weisen keine oder korrigierte Einschränkungen beim Sehen, Hören, Lesen und Schreiben auf. Neben einer deskriptiven Analyse wurden Korrelationen des KOMET-Gesamtwerts (transformierte Werte) sowie seiner Subtests mit herkömmlichen Screening-Instrumenten berechnet.

Ergebnisse: Tabellen 1 und 2 bieten eine Übersicht über die Ergebnisse aus der untersuchten Kontrollgruppe sowie die Ergebnisse der Korrelationsanalyse mit herkömmlichen Kognitionstests, die auf eine hohe konvergente Validität hindeuten. Die divergente Validität des KOMET wurde durch die Berechnung der Korrelationen des GDS-15-Gesamtergebnisses mit den Subtests des KOMET ermittelt. Es zeigte sich keine Signifikanz der Korrelationen zum Niveau α = 0,006 (Bonferroni-Korrektur für acht Korrelationsberechnungen) mit einer Ausnahme; der *p*-Wert für die partielle Korrelation der Variablen unter Berücksichtigung soziodemographischer Variablen als Kovariaten sank jedoch auf *p* = 0,059. Somit weist der KOMET eine gute divergente Validität auf.

Testergebnisse	
KOMET-Subtests	
Domäne (Maximalpunktzahl)	***Arithmetisches Mittel (SD)***
Orientierung (4)	3,98 (0,13)
Wortliste (24)	15,28 (3,83)
Figur Abzeichnen (14)	13,88 (0,46)
TMT [s]	37,33 (15,00)
Wortflüssigkeit (30)	28,42 (7,87)
Aufmerksamkeit/Rechnen (5)	4,70 (0,88)
Wortliste Abruf (12)	7,43 (2,33)
Visuorekonstruktion (14)	10,92 (3,74)
Depressions-Screening (12)	2,65 (2,34)
Herkömmliche Screening-Instrumente und KOMET Gesamtscore	
Test [Maximalpunktzahl]	***Arithmetisches Mittel (SD)***
KOMET (30)	26,27 (3,36)
DemTect (18)	15,80 (2,23)
MoCA (30)	26,82 (2,29)
MMST (30)	28,64 (1,49)

Tabelle 1: Ergebnisse aus KOMET sowie herkömmlichen Screening-Instrumenten

Korrelationen	
(Sub)test	***r_s (p-Wert)[‡]***
DemTect x KOMET[§]	0,325 (< 0,001)
MoCA x KOMET	0,579 (< 0,001)
MMST x KOMET	0,319 (< 0,001)
TMT-A [s] x KOMET	-0,519 (< 0,001)
ROCFT Copy x Figur Copy (KOMET)	0,278 (< 0,001)
ROCFT Recall x Figur Recall (KOMET)	0,433 (< 0,001)
TMT (KOMET) x TMT-A [s]	0,717 (< 0,001)
Depressionsscreening x GDS-15	0,359 (< 0,001)

[‡]Spearman's *ρ* aufgrund fehlender Normalverteilung
[§]Korrelation mit transformiertem Gesamtwert
α = 0,006 nach Bonferroni-Korrektur

Tabelle 2: Korrelationen KOMET(- Subtests) mit herkömmlichen Screening-Instrumenten

Schlussfolgerungen: Der KOMET und seine Subtests weisen signifikante Korrelationen zu herkömmlichen Tests auf. In einem nächsten Schritt sollen Sensitivität und Spezifität des KOMET ermittelt und die Testkennwerte mit anderen bestehenden Screenings verglichen werden.

DGN-WP-382

Beeinträchtigung des autobiographischen Gedächtnisses bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis

Julia Bierwirth[1], Marius Jonas[1], Jana Baum[1], Nico Melzer[1]
[1]*Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland*

Hintergrund: Die Autoimmunenzephalitis ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es zur Bildung von autoreaktiven Antikörpern und T-Zellen gegen neuronale Oberflächenantigene oder intrazelluläre Strukturen kommt. Hieraus resultieren inflammatorische Prozesse des zentralen Nervensystems und Störungen der synaptischen Übertragung. Klinisch zeigt sich meist ein breites Spektrum neuropsychiatrischer Symptome, wie Bewegungsstörungen, epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörungen sowie kognitive Dysfunktionen. Darüber hinaus treten häufig psychiatrische Symptome wie Psychosen, Depressionen oder Verhaltensauffälligkeiten auf. Langfristig führt die Autoimmunenzephalitis oft zu einer erheblichen Abnahme der Lebensqualität. Eine wichtige, jedoch bislang unzureichend erforschte Rolle in der Diagnostik sowie bei der Identifikation von Langzeitfolgen spielt die ausführliche neuropsychologische Testung zur Herausstellung kognitiver Defizite und insbesondere verschiedener Formen der Gedächtnisstörungen angesichts des mesialen Temporallappens als Hauptmanifestationsort der Autoimmunenzephalitis. Epileptische Anfälle und Bewegungsstörungen stehen klinisch häufig zunächst im Vordergrund, während neuropsychologische Defizite oft unterdiagnostiziert werden und langfristig zu einer Abnahme der Lebensqualität führen können. Bei der neuropsychologischen Testung zeigen sich häufig Einschränkungen in verschiedenen Bereichen der Gedächtnisfunktion. Ein bisher nicht systematisch untersuchter Bereich des Gedächtnisses ist die Beeinträchtigung des autobiographischen Gedächtnisses bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis.
Ziele: Ziel der klinisch-retrospektiven Studie ist es, ein genaueres Verständnis der kognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere des bislang nicht untersuchten autobiographischen Gedächtnisses, bei Patienten mit autoimmuner limbischer Enzephalitis zu gewinnen. Darüber hinaus soll die Aussagekraft der eingesetzten neuropsychologischen Tests in diesem Zusammenhang evaluiert werden.
Fragestellung: Die Studie untersucht, ob bei Patienten mit autoimmuner limbischer Enzephalitis Einschränkungen des autobiographischen Gedächtnisses vorliegen und ob die neuropsychologische Untersuchung des autobiographischen Gedächtnisses im Rahmen der Routinediagnostik empfehlenswert und diagnostisch aussagekräftig ist.
Methoden: Die Daten von insgesamt 35 Patienten mit gesicherter autoimmuner limbischer Enzephalitis nach Graus-Kriterien wurden im Rahmen einer ausführlichen neuropsychologischen Routinediagnostik erhoben und ausgewertet. Untersucht wurden Patienten mit GAD-65-, CASPR-2-, LGI-1-, NMDAR- und Anti-Hu-Antikörpern sowie Patienten mit seronegativer Autoimmunenzephalitis. Die verwendete neuropsychologische Testbatterie umfasst unter anderem den IGD-C zur Untersuchung des autobiographischen Gedächtnisses sowie den VLMT und den ROCFT zur Erfassung verbaler und nonverbaler Gedächtnisfunktionen.
Ergebnisse: Die Auswertung der Testergebnisse zeigt bei 46 % der untersuchten Patienten mit autoimmuner limbischer Enzephalitis Einschränkungen des autobiographischen Gedächtnisses. Bei 14 % der Patienten treten selektive Beeinträchtigungen des autobiographischen Gedächtnisses bei gleichzeitig normwertigen Ergebnissen der verbalen und nonverbalen Gedächtnisleistungen auf.
Schlussfolgerungen: Bei nahezu der Hälfte der untersuchten Patienten zeigen sich Beeinträchtigungen des autobiographischen Gedächtnisses. Die Untersuchung dieses Gedächtnisbereichs stellt somit eine wichtige neue wissenschaftliche Erkenntnis sowie einen wichtigen Bestandteil der neuropsychologischen Testbatterie in der Diagnostik der autoimmunen limbischen Enzephalitis dar, insbesondere mit Blick auf die inhomogenen Datenlage neurokognitiver Defizite bei Autoimmunenzephalitis. Zur genaueren und differenzierteren Beurteilung der Bedeutung dieser Defizite im Krankheitsverlauf sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität, sind weitere klinische Studien erforderlich.

DGN-WP-465

Die Rolle der niederfrequenten mesiotemporalen Tiefen Hirnstimulation auf die Gedächtnisleistung: ein Bericht über zwei Patientinnen mit fehlerhafter Elektrodenplatzierung

Charlotte Büttner[1], Andreas Horn[2], Dorothee Kübler-Weller[2], Melanie Astalosch[2], Andrea Kühn[2], Karsten Witt[1]
[1]Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung für Neurologie, Oldenburg, Deutschland, [2]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Sektion für Bewegungsstörung und Neuromodulation, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist eine etablierte Therapieoption bei Bewegungsstörungen wie der Parkinson-Krankheit, essenziellem Tremor und Dystonien. Ein möglicher Einsatz zur Verbesserung kognitiver Funktionen wird erforscht und befindet sich im experimentellen Stadium. Frühere Studien legen nahe, dass eine niedrigfrequente Stimulation des Fornix sowie eine mesiotemporale Stimulation gedächtnisrelevante neuronale Netzwerke modulieren können. Wir berichten über zwei Patientinnen mit fehlplatzierten THS-Elektroden mit bilateralem Kontakt zu medialen Temporallappenstrukturen und untersuchen die kognitiven Effekte einer Stimulation in dieser Region.
Methoden: Zwei Patientinnen (55 und 47 Jahre alt) mit einer Dystonie (Meige-Syndrom mit zervikaler Dystonie und generalisierter Dystonie) wurden zur Korrektur fehlplatzierter THS-Elektroden überwiesen. Beide waren zuvor in einem externen Zentrum mittels Stimulation des Globus pallidus internus (GPi) behandelt worden, jedoch ohne ausreichende Symptomkontrolle. Im Verlauf wurde eine Fehlplatzierung der Elektroden festgestellt, welche ventrokaudal des GPi im medialen temporalen Marklager, nahe der Hippokampusformation lagen. Bei fehlender antidystoner Wirkung wurde eine Revisionsoperation geplant. Die initialen Elektrodenpositionen wurden in Montreal Neurological Institute (MNI)-Koordinaten auf Höhe des untersten Kontakts dokumentiert.
Zur Untersuchung kognitiver Effekte erfolgte eine pseudo-randomisierte und doppelt verblindete neuropsychologische Testung unter drei Stimulationsbedingungen: (i) Baseline (0 Hz), (ii) hochfrequente Stimulation (120 Hz, 4,5 mA) und (iii) niederfrequente Stimulation (20 Hz, 4,5 mA).
Jede Testbedingung erfolgte drei Mal, sodass sich neun Durchgänge pro Patientin ergaben. Die Testbatterie umfasste episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit sowie Farbe-Wort-Interferenz. Die Ergebnisse wurden mit denen von fünf Dystoniepatientinnen mit erfolgreicher GPi-Stimulation verglichen. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurden Bayes'sche Modelle verwendet und durch numerische Differenzen zwischen den Bedingungen ergänzt. Die Studie wurde durch die entsprechenden Ethikkommissionen genehmigt. Alle Teilnehmenden gaben eine schriftliche Einwilligung.
Ergebnisse: Die Elektrodenrekonstruktion mittels Lead-DBS lokalisierte die Kontakte im MNI-Raum wie folgt:
Patientin 1: rechts x = 22,91, y = –6,23, z = –10,29; links x = –31,00, y = –9,05, z = –9,51.
Patientin 2: rechts x = 20,75, y = –13,60, z = 20,57; links x = –21,38, y = –15,88, z = 22,19.
Beim wortgestützten Abruf fand sich ein geschätzter Gruppenunterschied von –6,14 (95%-KI –9,21 bis –2,97), was auf eine geringere Leistung in der Kontrollgruppe hinweist. Die Interaktion zwischen Gruppe und Stimulationsbedingung zeigte die größte Differenz bei 20 Hz (Schätzer –8,8; KI –12,2 bis –5,2), verglichen mit der Baseline (–4,6; KI –8,1 bis –1,1) und 120 Hz (–5,5; KI –8,5 bis –1,5). Eine verbesserte Gedächtnisleistung unter 20-Hz-Stimulation bei Patientinnen mit fehlplatzierten Elektroden ergab sich ebenfalls im freien Abruf. In anderen Aufgaben (Arbeitsgedächtnis, verbale Flüssigkeit, Stroop-Test) fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen oder Gruppen.
Zusammenfassung: Wir berichten neuropsychologische Befunde bei zwei Patientinnen mit bilateraler Fehlplatzierung von THS-Elektroden im medialen Temporallappen. Die Gedächtnisleistung verbesserte sich unter 20-Hz-Stimulation, was auf eine Modulation medial-temporaler Netzwerke hinweisen könnte. Laufende bildgebende Untersuchungen zielen darauf ab, die beteiligten Faserverbindungen zu identifizieren, um die neuronalen Netzwerke der Gedächtnisbildung unter THS besser zu charakterisieren.

DGN-WP-517

Neuropsychologische Defizite bei Autoimmunenzephalitis

Marius Jonas[1], Jana Baum[2], Julia Bierwirth[2], Hend Ben Moussa[2], Nico Melzer[2]
[1]Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Autoimmunenzephalitis ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper und autoreaktive T-Zellen gegen neuronale Oberflächenantigene oder intrazelluläre Strukturen gerichtet sind. Die daraus resultierende Disruption neuronaler Netzwerke führt zu einem heterogenen klinischen Bild. Neben epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen und neuropsychiatrischen Symptomen wie Psychosen sowie seltener Bewegungsstörungen treten auch neurokognitive Defizite auf. Diese sind bislang jedoch nur unzureichend untersucht und charakterisiert, sowohl hinsichtlich des Defizitprofils als auch hinsichtlich geeigneter neuropsychologischer Testverfahren. Dies kann dazu beitragen, dass trotz guter Kontrolle der Akutsymptome häufig im weiteren Verlauf eine anhaltend reduzierte Lebensqualität berichtet wird.
Ziele: Ziel dieses Reviews war es, Studien zu identifizieren, in denen über reine Screeninginstrumente hinausgehende systematische neuropsychologische Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit Autoimmunenzephalitis durchgeführt wurden.
Fragestellung: Durch das Review sollen zum einen typische neuropsychologische Defizite besser charakterisiert, zum anderen geeignete Verfahren für eine standardisierte Testung abgeleitet werden.
Methoden: Es erfolgte eine Literaturrecherche in PubMed, die 857 Treffer ergab. Ausgeschlossen wurden Studien ohne neuropsychologische Testung, Studien mit ausschließlich neurokognitivem Screening sowie Studien mit weniger als fünf Patientinnen und Patienten. Nach Anwendung dieser Kriterien wurden 64 Studien eingeschlossen. Die darin verwendeten neuropsychologischen Verfahren wurden nach untersuchter Domäne kategorisiert und die jeweiligen Ergebnisse zusammenfassend ausgewertet.
Ergebnisse: Insgesamt zeigte sich ein ausgeprägt heterogenes Bild hinsichtlich der eingesetzten Testverfahren. Konsistent fanden sich in der Mehrzahl der Studien Einschränkungen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit sowie Hinweise auf depressive und ängstliche Symptomatik. Daneben zeigten sich inkonsistente Befunde in weiteren Domänen: So berichteten einzelne Studien beispielsweise Störungen der Emotionserkennung, während andere in diesem Bereich unauffällige Ergebnisse fanden.
Schlussfolgerungen: Neuropsychologische Defizite bei Autoimmunenzephalitis sind derzeit noch unzureichend verstanden. Dies liegt einerseits an der begrenzten Zahl von Studien mit umfassender neuropsychologischer Testung, andererseits an der fehlenden Standardisierung der eingesetzten Verfahren. Auf Basis der derzeit verfügbaren Literatur lassen sich insbesondere relevante Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, vor allem des episodischen Gedächtnisses, sowie eine hohe Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptomatik ableiten. Hinweise auf weitere Defizite, insbesondere im Bereich der Emotionserkennung, bedürfen aufgrund methodischer Heterogenität weiterer Untersuchung. Das Review trägt damit zur Systematisierung der bisherigen Evidenz bei, identifiziert bestehende Lücken und kann als Grundlage für die Entwicklung einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie dienen.

DGN-YT-44

Postoperative Agitation, Anxiety und Schmerzen unter dem Einsatz des Robotiktools PARO - Eine prospektive randomisierte Studie

Carla Schütte[1], Hanno Homann[2], Regina Schmeer-Oetjen[3], Rieke Ringlstetter[4], Wolfgang Knitsch[5], Maria-Jantje Burghardt[4], Mathias Poets[2], Fedi Boukhris[2], Hamza Es-Safyany[2], Brit Rebentisch-Krummhaar[3], Nina Noltemeyer[6], Maria Sprock[6], Ella Ebadi[6], Anika Großhennig[4], Hans Worthmann[1], Zeynep Güner-Celebi[7], Johannes Teller[1]

[1]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Abteilung für Elektro- und Informationstechnik, Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [3]Institut für Pflegewissenschaften, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [4]Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [5]Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [6]Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [7]Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund/Ziele: Postoperative Agitation ist eine häufige, potenziell schwerwiegende Komplikation und tritt oft im Rahmen eines postoperativen Delirs (POD) auf. Beide sind mit erhöhten Risiken für Eigengefährdung, verlängerte Krankenhausaufenthalte und Mortalität assoziiert. Zudem leiden Patient:innen postoperativ häufig unter Schmerzen und Angstzuständen, die zur Entwicklung chronischer Schmerzen und depressiver Symptome beitragen können. Das Medizinprodukt „PARO", eine interaktive Roboterrobbe, erkennt menschliche Interaktionen über Sensoren und reagiert mit auditiven und motorischen Signalen. Dadurch kann „PARO" Kommunikation fördern und das psychische Wohlbefinden von Patient:innen verbessern. Erste Studien zeigen zudem, dass der Einsatz von „PARO" Agitation, Angst und Schmerzen reduzieren kann. Vor diesem Hintergrund stellt der Einsatz von „PARO" im postoperativen Setting einen innovativen Ansatz zur Prävention und Behandlung dar.

Fragestellung: Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten, monozentrischen Studie wird primär das Auftreten einer postoperativen Agitation zwischen den Gruppen "Standard of Care (SOC) + PARO" vs. "SOC allein" untersucht. Sekundär wird das Auftreten eines POD sowie von Angst- und Schmerzsymptomen zwischen den Gruppen analysiert. Ergänzend erfolgt ein detailliertes multisensorisches Tracking der Interaktion zwischen Patient:innen und „PARO".

Methoden: 300 präoperativ aufgeklärte Patient:innen werden stratifiziert nach geplantem postoperativem Versorgungssetting (Normalstation vs. Intensivstation) sowie präoperativem kognitiven Status (MoCA ≤21 vs. >21 Punkte) randomisiert. Postoperativ erfolgt an den ersten drei Tagen ein zweimal tägliches Screening durch geschultes Studienpersonal mittels Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) zur Erfassung der Agitation sowie Numeric-Rating-Scale (NRS) und State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI) zur Erfassung der Schmerz- und Angstsymptomatik. Ein POD wird mittels CAM-ICU bzw. 3D-CAM diagnostiziert. Zusätzlich werden weitere neuropsychiatrische Symptome sowie chirurgische Komplikationen systematisch erfasst. Im Interventionsarm wird innerhalb des Screeningzeitraums einmal täglich für 20 Minuten die robotergestützte Intervention („PARO") ohne Anwesenheit von Personal durchgeführt. Zur Analyse der Mensch-Roboter-Interaktion werden Sensordaten des Systems sowie Audio- und Videoaufzeichnungen erhoben und hinsichtlich Mimik und Körperhaltung ausgewertet. Die Aufbereitung von „PARO" erfolgt nach einem standardisierten Hygieneprotokoll zu definierten Zeitpunkten, einschließlich regelmäßiger mikrobiologischer Kontrollen. Zudem wird die Akzeptanz und Wahrnehmung von „PARO" bei Angehörigen und medizinischem Personal mittels Fragebogen untersucht.

Ergebnisse: Es werden erste Ergebnisse zur Durchführbarkeit der Intervention sowie zur Rekrutierungsdynamik und zur Datenerhebung der oben genannten klinischen Endpunkte präsentiert. Bis zum 27.03.2026 konnten 75 Patient:innen erfolgreich rekrutiert und gescreent werden. Die Analysen zur Akzeptanz und Durchführbarkeit der robotergestützten Intervention („PARO") bei Angehörigen und medizinischem Personal werden dargestellt.

Schlussfolgerungen: Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob das innovative Robotik-Tool „PARO" im akuten postoperativen Setting zur Prävention und Therapie von Agitation, Anxiety und Schmerzen sowie POD bei Patient:innen mit elektiven viszeralchirurgischen Eingriffen beitragen kann.

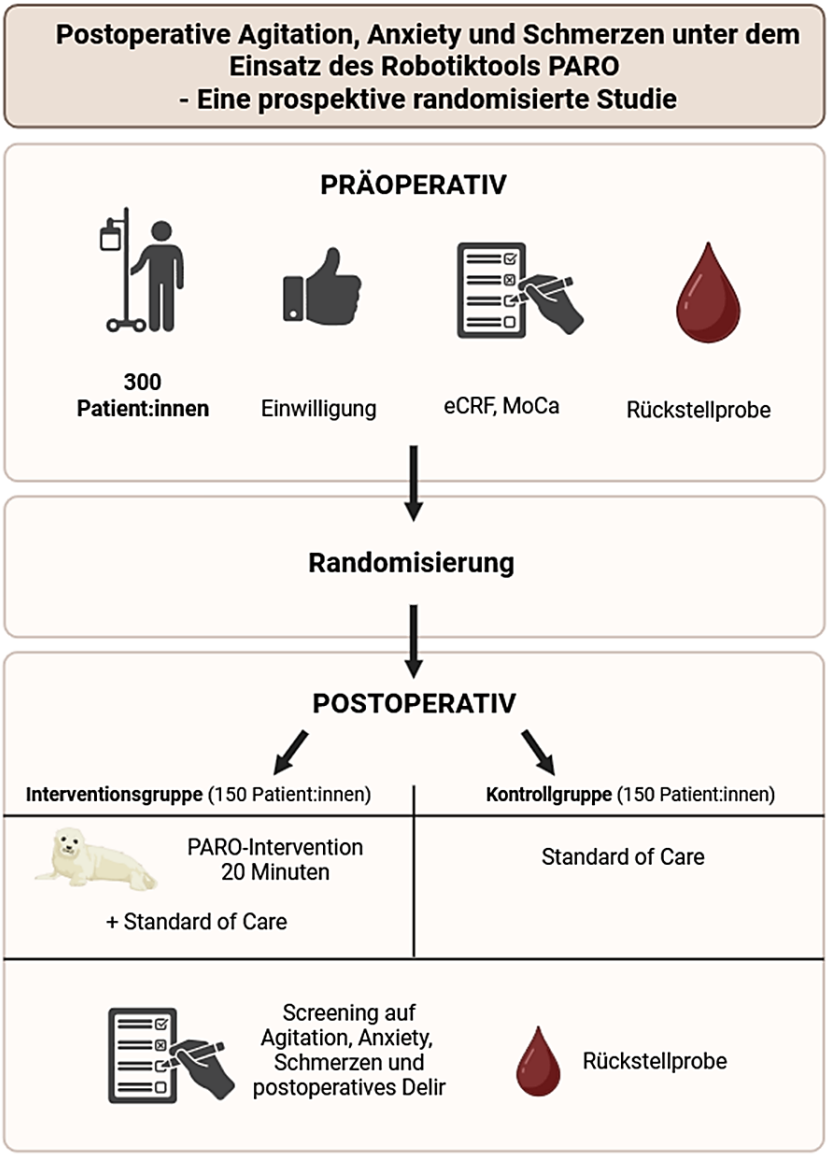

Postoperative Agitation, Anxiety und Schmerzen unter dem Einsatz des Robotiktools PARO
- Eine prospektive randomisierte Studie
PRÄOPERATIV
300 Patient:innen
Einwilligung
eCRF, MoCa
Rückstellprobe
Randomisierung
POSTOPERATIV
Interventionsgruppe (150 Patient:innen)
Kontrollgruppe (150 Patient:innen)
PARO-Intervention 20 Minuten
+ Standard of Care
Standard of Care
Screening auf Agitation, Anxiety, Schmerzen und postoperatives Delir
Rückstellprobe

Abbildung.

Neurorehabilitation

DGN-WP-25

Multidisziplinäre stationäre neurologische Rehabilitation nach Operation eines zerebralen Meningeoms – eine retrospektive Outcome Analyse

Hans-Jürgen Gdynia[1], Ingo Haase[2], Andreas Gratzer[1], Stefanie Auer[1], Natalie Gdynia[1]
[1]m&i-Fachklinik Enzensberg, Neurologie, Hopfen am See, Deutschland, [2]m&i-Klinikgruppe Enzensberg, Forschung, Entwicklung und Qualitätsmanagement, Hopfen am See, Deutschland

Hintergrund: Zerebrale Meningeome sind die häufigsten gutartigen primären intrakraniellen Tumoren bei Erwachsenen. Die Behandlung symptomatischer Tumoren erfolgt in der Regel chirurgisch. Tumoren, die nicht für eine Operation geeignet sind, können bestrahlt werden. Während es gute Daten zur Wirksamkeit der Akuttherapie gibt, ist über die Effekte einer multidisziplinären stationären neurologischen Rehabilitationsbehandlung nur wenig bekannt.
Ziele: Ziel dieser retrospektiven Fallanalyse ist es, die klinischen Merkmale und Rehabilitationsergebnisse von Patienten nach Operation eines zerebralen Meningeoms zu analysieren.
Fragestellung: Welche klinischen Charakteristika weisen die Patienten auf und ist die neurologische Rehabilitationsbehandlung wirksam.
Methoden: Wir haben eine retrospektive Analyse von Patienten nach Operation eines zerebralen Meningeoms durchgeführt, die sich einer spezialisierten multidisziplinären neurologischen Rehabilitation unterzogen haben. In die Analyse einbezogen wurden alle Patienten mit der Hauptdiagnose eines zerebralen Meningeoms, die zwischen 2019 und 2023 in der Abteilung Neurologie der m&i-Fachklinik Enzensberg behandelt wurden. Analysiert wurden routinemäßige demografische und klinische Daten, das Rehabilitationsergebnis wurde mittels des Barthel-Index (BI) bei Patienten mit einem BI von ≤ 90 bei der Aufnahme gemessen.
Ergebnisse: Analysiert wurden 151 Patienten. Bei 93 Patienten lagen neuropsychologische Defizite vor, 9 % hatten Sprachstörungen. Der BI stieg während der Rehabilitation von 66,8 auf 75,2 %.
Die Untersuchung der Faktoren, die den Behandlungserfolg beeinflussen könnten, ergab, dass die Anzahl der Sekundärdiagnosen einen Einfluss auf den durchschnittlichen Anstieg des BI hatte. Für andere unabhängige Variablen (Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Stadium, Resektion (vollständig oder unvollständig), Komplikationen, Aufenthaltsdauer) wurde keine Korrelation festgestellt.
Schlussfolgerungen: Selbst unter Berücksichtigung der Einschränkungen unserer Analyse scheint die neurologische Rehabilitation bei diesem Patientenklientel wirksam zu sein. Allerdings wären weitere Untersuchungen mit einer passenden Kontrollgruppe wünschenswert, um unsere Hypothese zu überprüfen. Eine solche Studie wäre aber ethisch nicht zu verantworten, da keinem Patienten eine neurologische Rehabilitationsbehandlung vorenthalten werden kann und sollte. Darüber hinaus sind Studien zur Intensität der Therapiemaßnahmen, zum optimalen Zeitpunkt der Rehabilitation und zum Langzeitergebnis erforderlich.

DGN-WP-253

Erarbeitung von Awareness: Zwei Fallbeispiele zur Effizienz der Awarenessarbeit

Michael Meinhart[1]
[1]*Kepleruniklinikum Linz, MC III, Neurologie, Linz, Österreich*

Hintergrund und Ziel: Awareness beschreibt die Fähigkeit, eigene Handlungskompetenzen, Defizite sowie deren Konsequenzen nach erworbener Hirnschädigung realistisch einzuschätzen. Ein zentraler therapeutischer Ansatz besteht darin, Awareness in Handlungssituationen zu fördern, in denen Betroffene Diskrepanzen zwischen intendierter und tatsächlicher Leistung wahrnehmen. Der Zugang hierzu ist jedoch häufig erschwert, da Betroffene eigenes Scheitern nicht erkennen oder die Ursachen ihres Scheiterns im Umfeld statt bei sich selbst suchen. Die Action Identification Theory (Vallacher und Wegner, 2012) beschreibt menschliche Handlungsmuster. Sie unterscheidet eine detailorientierte Handlungsebene von einer ziel- bzw. kausalorientierten Ebene und beschreibt zudem den Fokuswechsel von der zielorientierten zur detailorientierten Ebene als Folge eines Handlungsfehlers.
Eine Grundlagenstudie von Balconi und Crivelli (2010) zeigt in diesem Zusammenhang, dass Personen, die sich selbst als vermehrt detailorientiert handelnd erleben, bei Feedback eine erhöhte neuronale Aktivität aufweisen. Ziel der Arbeit ist es zu prüfen, ob durch biografisch vertraute, detailorientierte Handlungssituationen eine effizientere Awarenessarbeit möglich ist, im Sinne einer schnelleren Entwicklung von Awareness durch eine geringere Anzahl erforderlicher Handlungssituationen.
Methode: Untersucht werden zwei Fallbeispiele aus der neurologischen Frührehabilitation nach Schlaganfall: ein Hobbyfotograf mit einer Störung der Raumkognition sowie ein pensionierter Friseur mit Neglect.
Die Intervention bestand darin, die Patienten in biografisch vertraute, alltagsnahe und detailorientierte Handlungssituationen (Fotografieren bzw. Frisieren) einzubinden. Auftretendes Scheitern wurde durch unmittelbares visuelles und verbales Feedback begleitet, um die Diskrepanz zwischen intendierter und tatsächlicher Leistung erfahrbar zu machen.
Ergebnisse: In beiden Fällen führte eine einmalige, gezielt biografiebasierte Intervention zu einer Förderung der Awareness. Beim Fotografen war verbales Feedback erforderlich, damit er sein Scheitern bemerken konnte. Beim Betrachten der unmittelbar zuvor aufgenommenen Fotos am PC erkannte er zunächst keine Auffälligkeiten. In den darauffolgenden Tagen berichtete er spontan über wahrgenommene Defizite und verwendete dabei ein Vokabular, das seiner zugrunde liegenden Funktionsstörung (Raumkognition) sehr nahekommt („Ich habe die Mitte nicht gefunden"). Beim Friseur war visuelles Feedback über den Spiegel ausreichend, um das fehlerhafte Ergebnis zu erkennen.
Auch er berichtete in den folgenden Tagen spontan über Schwierigkeiten beim Frisieren, ohne dies jedoch als Folge seiner Funktionsstörung (Neglect) zu erkennen. Auf emotionaler Ebene zeigte sich, dass der Fotograf das neu gewonnene Verständnis für sein Funktionsdefizit als entlastend erlebte, während der Friseur darüber verärgert war, dass das Ergebnis nicht seiner Erwartung entsprach. Eine Generalisierung der Awareness auf andere Handlungskontexte trat in beiden Fällen nicht auf.
Diskussion: Die Fallbeispiele deuten darauf hin, dass detailorientierte, biografisch vertraute Handlungssituationen im Vergleich zu weniger spezifischen Settings einen wirksamen Zugang zur Förderung von Awareness darstellen könnten. In beiden Fällen kam es nach einer einmaligen – gezielt biografiebasierten – Intervention zu einer Weiterentwicklung der Awareness.
Zur weiteren Klärung, ob sich die Effizienz der Awarenessarbeit durch gezielte, biografiebasierte Interventionen steigern lässt, sind kontrollierte randomisierte Studien erforderlich. Das Fallbeispiel des Friseurs zeigt zudem, dass eine beginnende Awareness mit vermehrten Vermeidungstendenzen einhergehen könnte.

DGN-WP-286

Effekte neurorehabilitativer Fachnachsorgeteams in der außerklinischen Intensivpflege: Ergebnisse der multizentrischen, randomisiert-kontrollierten OptiNIV-Studie

Bernadette Einhäupl[1,2], Andreas Bender[1,2,3], Danae Götze[1,2], Lina Willacker[2], Stephanie Reichl[4], Rebekka Süss[5,6], Wenda Shamoon[7], Christopher Schössow[4], Esther Henning[7], Evke-Laura Janßen[8], Nuria Vallejo[3], Thomas Olander[3], Daniel Liedert[3], Tatjana Groß[9], Heidi Bauer[9], Felix Schlachetzki[9], Susanne Hirmer[9], Klaus Jahn[10], Friedemann Müller[10], Aukje Bartsch-de Jong[10], Judith Reitelbach[10], Jennifer Hartl[10], Volker Ziegler[11], Nuradin Peci[11], Daniel Arsovski[11], Axel Friede[11], Renate Weinhardt[11], Brigitte Behringer[11], Dennis Nowak[12,13], Kathrin Bösl[12], Tobias Schmidt-Wilcke[14], Joachim Scheßl[14], Jürgen Herzog[15], Sebastian Nunnemann[16], Hans-Jürgen Gdynia[17], Michael Schüttler[18], Margret Nelkel[18], Khalil Anton Assaf[19], Andreas Straube[2], Thomas Kohlmann[7], Steffen Fleßa[5], Thomas Platz[4,20]

[1]Universität Ausgburg, Lehrstuhl für Neurorehabilitation, Medizinische Fakultät, Augsburg, Deutschland, [2]LMU Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland, [3]Therapiezentrum Burgau, Fachklinik für Neurologische Rehabilitation, Burgau, Deutschland, [4]Universität Greifswald, AG Neurorehabilitation, Medizinische Fakultät, Greifswald, Deutschland, [5]Universität Greifswald, Lehrstuhl für ABWL und Gesundheitsmanagement, Greifswald, Deutschland, [6]Eigenbetrieb Rettungsdienst Landkreis Vorpommern-Greifswald, Greifswald, Deutschland, [7]Universität Greifswald, Institut für Community Medicine, Abteilung Methoden der Community Medicine, Greifswald, Deutschland, [8]AOK Bayern – Die Gesundheitskasse, München, Deutschland, [9]Uniklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Zentrum für Vaskuläre Neurologie & Intensivmedizin, Regensburg, Deutschland, [10]Schön Klinik Bad Aibling SE & Co. KG, Bad Aibling, Deutschland, [11]Rhön-Klinikum, Klinik für neurologische Frührehabilitation und neurologische Intensivmedizin, Bad Neustadt an der Saale, Deutschland, [12]VITREA Klinik Kipfenberg, Kipfenberg, Deutschland, [13]Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland, [14]Bezirksklinikum Mainkofen, Medizinischer Campus Niederbayern, Klinik für Neurologie, Mainkofen, Deutschland, [15]Schön-Klinik München-Schwabing, Klinik für Neurologische Rehabilitation, München, Deutschland, [16]Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Klinik für Neurologie, Würzburg, Deutschland, [17]Fachklinik Enzensberg, Klinik für Neurologie, Hopfen am See, Deutschland, [18]Schön Klinik Bad Staffelstein, Bad Staffelstein, Deutschland, [19]Fachklinik Herzogenaurach, Klinik für Neurologie B & C, Herzogenaurach, Deutschland, [20]BDH-Klinik Greifswald, An-Institut der Universität Greifswald, Institut für Neurorehabilitation und Evidenzbasierung, Greifswald, Deutschland

Hintergrund: Neurologische Patient*innen in der außerklinischen Intensivpflege (AKI) weisen häufig ein anhaltendes Potenzial zur Entwöhnung von maschineller Beatmung (MB) und/oder Trachealkanüle (TK) auf, das im weiteren Versorgungsverlauf nicht immer ausgeschöpft wird, Strukturierte neurorehabilitative Weiterbehandlung und systematische Weaning-Strategien sind in der AKI bislang nur eingeschränkt etabliert.

Ziele: Übergeordnetes Ziel des Projekts war die Verbesserung der langfristigen Behandlungsergebnisse neurologischer Patient*innen in der AKI. Hierzu wurde in Bayern eine neue Versorgungsform etabliert, die auf eine Optimierung der nachklinischen intensivmedizinischen Versorgung neurologischer Patient*innen abzielt.

Fragestellung: Es wurde untersucht, ob die neue Versorgungsform im Vergleich zur Regelversorgung nach 12 Monaten zu höheren Entwöhnungsraten von MB und/oder TK führt und ob sich dadurch eine verbesserte Kosteneffizienz ergibt.

Methoden: Wir führten eine multizentrische, offene, randomisiert-kontrollierte Parallelgruppen-Studie in 12 neurologischen Frührehabilitationskliniken (NFR) in Bayern durch. Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neurologischen Erkrankungen (≤ 10 Monate seit Erkrankungsbeginn), die bei Entlassung aus der NFR eine MB und/oder TK benötigten, wurden im Verhältnis 2:1 entweder der strukturierten ambulanten Betreuung (Interventionsgruppe (IG)) oder der Standardversorgung (Kontrollgruppe (KG)) zugewiesen.

Die Intervention umfasste die Beratung durch ambulante Fachnachsorgeteams (AFNT) und beinhaltete Fallkonferenzen, Datenaustausch, Hausbesuche und - sofern eine Entwöhnung bzw. Dekanülierung als realistisch engeschätzt wurde - eine erneute stationäre Evaluation. Primärer Endpunkt war eine erfolgreiche Entwöhnung bzw. Dekanülierung innerhalb

von 12 Monaten (ITT-Analyse, kovariatenadjustierte Auswertung). Sekundäre Endpunkte waren neurologische Funktion, Dysphagie, Aktivitäten des täglichen Lebens, Lebensqualität, Einschätzungen von Angehörigen, unerwünschte Ereignisse, Mortalität und gesundheitsökonomische Aspekte.

Ergebnisse: Von 2.435 untersuchten Personen wurden 113 randomisiert (IG n=71; KG n=42); 109 wurden in die ITT-Analyse eingeschlossen (Durchschnittsalter 66,6±13,2 Jahre; schwere Beeinträchtigung; ~20 % mit MB zu Studienbeginn). Der primäre Endpunkt unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant: 17,4 % vs. 12,5 % (relative risk [RR] 1,36; 95 % KI 0,28-6,50; p>0,05). Ereigniszeitanalysen deuteten auf eine frühere Entwöhnung bzw. Dekanülierung in der IG hin. Für Weaning- und Dekanülierungserfolge gemeinsam zeigte sich nach sechs Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied, während die Raten nach zwölf Monaten zwischen den Gruppen vergleichbar waren.

Die Mortalität war in der IG numerisch höher, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (33,3 % vs. 20,0 %; RR 2,16; 95 % KI 0,70-6,63). Sekundäranalysen zeigten bessere motorische Funktionen in der IG (Motricity Index, MD 46,2; 95 % KI 16,8-75,6) sowie eine größere Zufriedenheit der Pflegepersonen (MD 0,8; 95 % KI 0,3-1,2) mit der Intervention, ohne Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse. Die täglichen Gesundheitskosten waren insgesamt hoch (≈ 794,00 € - 833,00 €/Tag) und zwischen den Gruppen vergleichbar.

Schlussfolgerungen: Trotz ähnlicher Ereignisraten nach 12 Monaten deutet die Studie daraufhin, dass die Intervention das bestehende Potenzial für eine Entwöhnung bzw. Dekanülierung beschleunigen könnte. Zudem zeigten sich klinisch relevante Verbesserungen der motorischen Funktion sowie moderate Steigerungen in der Zufriedenheit der Pflegepersonen. Zukünftige Studien sind erforderlich, um Interventionen und Versorgungssettings zu identifizieren, die das langfristige Entwöhnungspotenzial von neurologischen Patienten mit MB und TK weiter ausschöpfen.

DGN-WP-332

Identifikation von Stimmstörungen bei der Parkinson-Krankheit – ein Vergleich von auditiver Beurteilung und der Analyse akustischer Stimmparameter

Ilona Rubi-Fessen[1,2], Tabea Thies[3,4], Ursel Unkelbach[1], Felix Kopner[1], Helene Becker[1], Prisca Stenneken[1], Joshua Strelow[3], Doris Mücke[4], Michael Barbe[3]

[1]Universität zu Köln, Department Heilpädagogik und Rehabilitation, Neurologische Rehabilitationsklinik, RehaNova Köln, gGmbH, Pädagogik und Therapie bei Sprach- und Sprechstörungen, Köln, Deutschland, [2]Neurologische Rehabilitationsklinik, RehaNova Köln, gGmbH, Sprachtherapie, Köln, Deutschland, [3]Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland, [4]Universität zu Köln, Philosophische Fakultät, IfL Phonetik, Köln, Deutschland

Hintergrund: Die auditiv-perzeptive Beurteilung von Sprechproben zur Klassifikation und Diagnostik von Stimmstörungen ist Goldstandard in der klinischen Praxis (S2k-Leitlinie AWMF, 2022). Dabei werden Parameter wie Heiserkeit, Rauigkeit und Behauchtheit subjektiv eingeschätzt. Zur Analyse von Stimmparametern werden zunehmend auch Programme eingesetzt, die eine akustische Analyse und objektive Bewertung dieser Parameter ermöglichen und anhand von Norm- und Cutoff-Werten zwischen gesunder und pathologischer Stimme differenzieren (Barsties V Latoszek et al., 2020). In den entsprechenden Stichproben sind jedoch Menschen mit Parkinson-Krankheit (PK) mit nur einem geringen Anteil vertreten.

Ziele und Fragestellung: In unserem Projekt untersuchen wir die Übereinstimmung zwischen auditiv-perzeptiver und akustisch-quantitativer Bewertung und Klassifizierung von Sprechproben. Dabei vergleichen wir die Ergebnisse von Menschen mit PK mit denen einer neurologisch gesunden Kontrollgruppe. `

Methoden: Es wurden 24 Menschen mit PK (Alter: 62,29 ± 10,13 Jahre) und 12 gesunde Kontrollpersonen (HC; Alter: 63,67 ± 8,51 Jahre) untersucht. Alle Teilnehmenden führten standardisierte Sprechaufgaben (Vokalphonation auf /a:/ und der Lesetext „Nordwind und Sonne") in einer schallisolierten Sprecherkabine durch. Es erfolgte eine konsensbasierte auditiv-

perzeptive Bewertung der Stimmqualität der Sprechproben durch vier RaterInnen nach den Kriterien der RBH- bzw. der GRBAS-Skala sowie eine Klassifikation in pathologisch/nicht-pathologisch. Diese auditiv-perzeptiv basierten Ergebnisse wurden mit den integrierten Stimmqualitätsindizes (Acoustic Voice Quality Index, AVQI: Gesamtheiserkeit; Acoustic Breathiness Index, ABI: Behauchtheit) verglichen, welche durch die akustisch-quantitative Analyse des „VOXplot"-Programms automatisiert generiert werden (Mayer, 2025).

Ergebnisse: Insgesamt wurden durch die auditiv-perzeptive Beurteilung mehr Sprechproben aus der Gruppe der PKs als (leicht) auffällig klassifiziert als durch die quantitativ-akustische Analysen. Auch in der HC-Gruppe wurde die Stimmqualität von drei Teilnehmenden auditiv-perzeptiv als auffällig bewertet. Die Sprechproben derselben Teilnehmenden wurden ebenfalls durch das Programm VOXplot als auffällig identifiziert.

In der PK-Gruppe zeigten sich signifikante positive Rangkorrelationen zwischen den auditiv-perzeptiven und quantitativ-akustischen Urteilen bezüglich der Parameter Heiserkeit / AVQI ($\rho = .57$, $p = .002$) und Behauchtheit / ABI ($\rho = .47$, $p = .011$). Bei den Sprechproben der neurologisch gesunden Kontrollpersonen zeigten sich hohe bis sehr hohe Korrelationen zwischen den auditiv-perzeptiven und quantitativ-akustischen Urteilen bezüglich der Parameter Heiserkeit / AVQI ($\rho = .53$, $p = .037$) und Behauchtheit / ABI ($\rho = .89$, $p < .001$).

Schlussfolgerungen: Die auditiv-perzeptive Bewertung der Stimmqualität bei Menschen mit PK kann im klinischen Alltag durch eine additive akustische Stimmanalyse sinnvoll unterstützt werden. Da durch die computergestützte Analyse der Stimmparameter auch in der gesunden Kontrollgruppe vereinzelt Personen als auffällig klassifiziert wurden, sollte für eine klinisch umfassende Bewertung und Klassifikation der Dysarthriesymptomatik bei Menschen mit PK in jedem Fall auch weitere Parameter wie u.a. die Artikulationsschärfe, Nasalität und die Verständlichkeit einbezogen werden.

Literatur:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2022). *Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Störungen der Stimmfunktion (Dysphonien)*. https://www.awmf.org

Barsties V Latoszek, Ben; Lehnert, Bernhard; Janotte, Ben (2020): Validation of the Acoustic Voice Quality Index Version 03.01 and Acoustic Breathiness Index in German. In: *Journal of voice: official journal of the Voice Foundation* 34 (1), 157.e17-157.e25. DOI: 10.1016/j.jvoice.2018.07.026.

Mayer, Jörg (2025). *VOXplot* (Version 2.5.0.) [Computerprogramm]. Verfügbar unter https://voxplot.lingphon.com/de/

DGN-WP-435

Einfluss von Brain Frailty auf die sprachliche Rehabilitation von Aphasie nach akutem Schlaganfall. Eine Post-Hoc-Analyse der randomisiert kontrollierten LEXI-Studie.

Johannes Wischmann[1], Robert Forbrig[1], Julia Franzen[1], Leanna Brasch[1], Friederike Haefner[1], Katharina Feil[2], Lars Kellert[1]
[1]LMU Universitätsklinikum München, München, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Der Einfluss von „Brain Frailty", einem Komposit aus zerebraler Atrophie und vorbestehender vaskulärer Läsionslast, auf die Rehabilitation von Aphasie nach akutem Schlaganfall, sowie die Interaktion von Brain Frailty mit unterschiedlichen Logopädie-Intensitäten ist unklar.

Ziele: In dieser Studie untersuchten wir den Einfluss von Brain Frailty auf die sprachliche Rehabilitation und prüften, inwiefern Brain Frailty den dosisabhängigen therapeutischen Effekt von Logopädie modifiziert.

Methoden: Dies ist eine Post-Hoc-Analyse der multizentrischen, randomisierten kontrollierten LEXI-Studie, in welche Patient:innen mit akuter Aphasie nach Schlaganfall zwischen Juli 2021 und September 2024 eingeschlossen wurden. Die Teilnehmenden wurden randomisiert entweder einer Tablet-unterstützten Logopädie mit der Neolexon-Applikation oder einer Standard-Logopädie zugeteilt. Das Ausmaß der Brain Frailty wurde retrospektiv durch verblindete Rater anhand Interrater-adjustierter nativer kranialer CT-Untersuchungen bewertet. Der Schweregrad kortikaler und subkortikaler Atrophie, mikroangiopathischer Marklagerveränderungen (gemessen mit dem Fazekas-Score), vorbestehende

Lakunen und chronische Infarkte fliesten in die Bildung eines zusammengesetzten Brain-Frailty-Scores ein (Bereich 0-3; höhere Werte zeigen ein höheres Maß an Brain Frailty an). Primärer Endpunkt war der Prozentrang im Bielefelder Aphasie-Screening-Test (BIAS) nach 90 Tagen.

Ergebnisse: 56 Patient:innen (Medianalter 75 Jahre; 48,2 % weiblich) wurden eingeschlossen. 43 Patient:innen (76,8 %) hatten einen Brain-Frailty-Score von 0-1 und 13 (23,2 %) von 2-3. Höhere Brain-Frailty-Scores prädizierten unabhängig von Schlaganfallschwere und Alter auf ein schlechteres sprachliches Rehabilitationsergebnis nach 90 Tagen (β -5,3 BIAS Prozentränge; 95 % Konfidenzintervall [KI] -10,35 bis -0,21; p=0,042), wobei höhere Fazekas-Scores den größten Einfluss hatten (β -4,0 BIAS Prozentränge; 95 % KI -7,6 bis -0,5; p=0,028).

Eine höhere Logopädie-Intensität war mit einem besseren sprachlichen Rehabilitationsergebnis assoziiert (β 0,34 BIAS Prozentränge pro Stunde erhaltener Logopädie; 95 % KI 0,07 bis 0,61; p=0,016). Es konnte keine Interaktion zwischen dem Ausmaß an Brain Frailty und dem rehabilitativen Benefit einer intensiveren Logopädie nachgewiesen werden (interaction p=0,507).

Schlussfolgerungen: Brain Frailty, in erster Linie vermittelt durch das Ausmaß vorbestehender mikroangiopathischer Marklagerveränderungen, prädiziert auf eine schlechtere sprachliche Rehabilitation Schlaganfall-bedingter Aphasie, negiert jedoch nicht den Nutzen einer intensivierten Logopädie in diesem Patientenkollektiv. Eine routinemäßige bildgebungsbasierte Brain Frailty-Bewertung ist einfach in die klinische Routine zu integrieren und könnte die prognostische Stratifikation von Schlaganfallpatient:innen mit Aphasie und das Design neurorehabilitativer Studien verbessern.

DGN-WP-436

Multiple testing of eyeblink conditioning in a 3T MR scanner

Dana Reschwamm[1], Merle Sommerig[1], Thomas Ernst[1], Dagmar Timmann[1], Frederik Schlitt-Nguyen[1], Andreas Gustafsson Thieme[1], Friedrich Erdlenbruch[1], Giorgi Batsikadze[1]

[1]*University Clinic Essen, Experimental Neurology & Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, Essen, Germany*

Background: Eyeblink conditioning is frequently used to investigate cerebellar-dependent motor learning. Previous fMRI studies showed cerebellar activation primarily in lobules VI and Crus I related to the acquisition of conditioned eyeblink responses. Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS) has been used to enhance acquisition of conditioned eyeblink responses, but studies have yielded mixed results.

The overarching aim of the present study is to investigate whether an individually optimized, focal stimulation protocol yields more robust results and to better understand the sources of interindividual variability, including differences in fMRI responses. Sham stimulation and stimulation of a control region will be used for comparison. Here, we present data from the initial study arm, which compares two sessions of sham stimulation.

Objectives: The aim of the present study was to demonstrate that repeated testing of eyeblink conditioning in healthy participants yields comparable results with respect to both behavior (i.e., learning success) and fMRI responses.

Methods: Twenty healthy participants underwent two fMRI sessions of delay eyeblink conditioning. Two versions of the eyeblink conditioning paradigm were used in a randomized, counterbalanced design: one with a visual conditioning stimulus (CS) and one with an auditory CS. The air-puff delivered directly to the cornea of the right eye served as the unconditioned stimulus (US). Sham ctDCS was administered in both sessions using a focal 3 × 1 electrode montage with individualized electrode placement based on previously acquired structural MRI data.

The sham stimulation protocol consisted of 20 s of 2 mA stimulation with 10-s ramp-up and ramp-down periods. Conditioned eyeblinks (CR) were assessed based on pupillometry. Participants were stratified into Fast and Slow learners based on their performance in the second acquisition training block of the first experimental session. Specifically, those with a CR incidence above the median value of 10% were classified as Fast learners, whereas those with a CRI below 10% were classified as Slow learners.

Results: Participants showed significant effects of learning in both sessions. Transfer effects of learning was present, but only moderate. The fMRI recordings showed robust cerebellar activation in bilateral and vermal lobule VI extending into Crus I. Finally, 55% of participants were stratified as Fast learners, 45% as Slow learners. During early acquisition, fast learners showed significantly greater fear conditioning than slow learners, as indexed by skin conductance responses.
Conclusions: The pupillometry-based blink detection approach proved to be a suitable method for quantifying conditioned eyeblink responses in the MRI environment. Acquisition effects were robust and moderately stable across sessions. The observed cerebellar activation patterns were consistent with previous findings and overlapped with the simulated target area. Together, these findings support the feasibility of this paradigm for repeated cerebellar tDCS-fMRI studies and provide a basis for future testing with active stimulation.

Funded by the German Research Foundation (DFG; Research Unit 5429/1, 467143400; TI 239/23-1).

DGN-WP-466

Antizipatorische kortikale Aktivität während der Hindernisüberwindung beim Gehen: Relevanz für die Neurorehabilitation

Hatim Barioudi[1,2], Lara Schlaffke[2], Thomas Stieglitz[1], Thomas Felderhoff[2], Natalie Mrachacz-Kersting[3]
[1]Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK), Freiburg, Deutschland, [2]Fachhochschule Dortmund, Fachbereich Informationstechnik, Dortmund, Deutschland, [3]Universität Freiburg, Institute for Sport and Sport Science, Laboratory for Brain-Computer Interfaces and Neurorehabilitation, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Assistive Neurotechnologien gewinnen in klinischen und rehabilitativen Anwendungen zunehmend an Bedeutung, insbesondere zur Verbesserung von Gang und Mobilität nach neurologischen Erkrankungen wie Schlaganfall. Neurophysiologische Signale, insbesondere die elektrische Hirnaktivität mittels der Elektroenzephalographie (EEG), ermöglichen die Untersuchung motorischer Prozesse und könnten perspektivisch zur Erkennung und Modulation von Defiziten in der Bewegungsplanung genutzt werden. Das Gehen beruht auf dem Zusammenspiel spinaler und supraspinaler Strukturen, wobei kortikale Prozesse insbesondere für Bewegungsinitiation, Anpassung und Planung relevant sind. Dies gilt vor allem in Situationen mit erhöhten Umweltanforderungen, beispielsweise beim Überwinden von Hindernissen. Eine sichere Fortbewegung erfordert antizipatorische Mechanismen, die bei bestimmten Patienten mit neurologischen Erkrankungen, beispielsweise nach einem Schlaganfall oder bei Parkinson-Erkrankung, häufig beeinträchtigt sind.
Ziele: Ziel dieser explorativen Pilotphase war die Untersuchung kortikaler Aktivität beim Überwinden von Hindernissen während des Gehens, um erste neurophysiologische Marker antizipatorischer motorischer Prozesse zu identifizieren.
Fragestellung: Lässt sich antizipatorische motorische Vorbereitung bei der Annäherung und Überwindung von Hindernissen im EEG nachweisen, und wie manifestiert sie sich in den zeitlich-frequenziellen Veränderungen sensomotorischer Rhythmen?
Methoden: Die EEG-Aktivität von sechs gesunden Personen wurde mit einem mobilen 32-Kanal-EEG-System während des Gehens aufgezeichnet. Die Probanden absolvierten jeweils drei Messungen mit zehn Durchgängen. In jedem Durchgang gingen die Teilnehmenden entlang eines Flures und überwanden am Ende ein visuell erkennbares Hindernis. Für die Auswertung der Messdaten wurde eine Signalverarbeitungspipeline entwickelt. Diese umfasste eine Bandpassfilterung sowie eine artefaktbasierte Bereinigung, einschließlich Subspace Reconstruction (ASR) und Independent Component Analysis (ICA). Die Daten wurden ereignisbasiert anhand definierter Trigger (Beginn der Annäherung, Eintritt in den Hindernisbereich, Verlassen des Hindernisbereichs) segmentiert. Für die Analyse wurden zeitlich-frequenzielle Veränderungen (ERSP) berechnet, mit Fokus auf sensomotorische Frequenzbänder (Alpha, Beta).

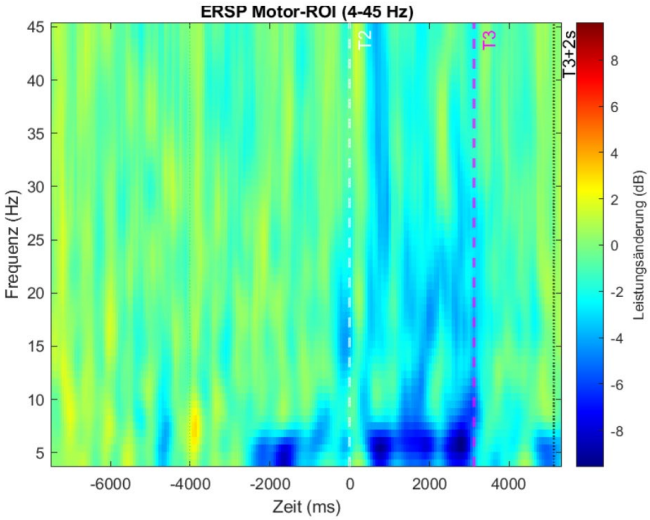


Abbildung. ERSP im motorischen Areal relativ zum Hindernis: T2 = Beginn (0 ms), T3 = Ende der Hindernisüberwindung.

Ergebnisse: Die ersten Ergebnisse zeigen eine ereigniskorrelierte Desynchronisation (ERD), also eine Abnahme der spektralen Leistung, in den sensomotorischen Frequenzbändern. Im Alpha-Band trat diese bereits bis zu etwa zwei Sekunden vor der Hindernisüberwindung auf und könnte auf antizipatorische sensomotorische Prozesse hinweisen. Während der Überwindung verstärkte sich die Desynchronisation und dehnte sich auf das Beta-Band aus, was mit motorischer Ausführung und Kontrolle assoziiert ist. Exemplarische ERSP-Daten sind in Abb. 1 dargestellt und zeigen eine früh einsetzende Alpha-ERD sowie eine während der Bewegung anhaltende und sich auf das Beta-Band ausdehnende Desynchronisation.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser explorativen Pilotphase liefern erste Hinweise darauf, dass antizipatorische kortikale Aktivität während des Gehens mittels EEG erfassbar sein könnte und als potenzieller Marker motorischer Vorbereitung in Betracht kommt. Sie bilden damit eine Grundlage für weiterführende Studien mit größerer Stichprobe sowie für die Übertragung auf klinische Populationen, insbesondere in der Neurorehabilitation. Perspektivisch könnten solche Marker zur Entwicklung von Monitoring-Ansätzen, Neurofeedback-Strategien und assistiven Neurotechnologien beitragen.

DGN-WP-477

Vorläufige Ergebnisse zum Nutzen und zur Akzeptanz einer einmaligen Intervention mit einem weichen robotischen Hand-Exoskelett bei Handparesen durch Motoneuron- und entzündliche ZNS-Erkrankungen

Alix Bertrand[1], Marianne Rösner[1], Philipp Gulde[2], Laura Stetter[2], Benedikt Becker[1], Joachim Hermsdörfer[2], Marcus Deschauer[1]

[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie, Technische Universität München, München, Deutschland, [2]Lehrstuhl für Bewegungswissenschaft, Technische Universität München, München, Deutschland

Hintergrund: Handparesen führen häufig zu erheblichen Einschränkungen der Greiffunktion und beeinträchtigen Alltagsaktivitäten sowie die soziale Teilhabe. Nur bei manchen neurologischen Erkrankungen ist eine ursächliche medikamentöse Therapie möglich, weshalb alternative Behandlungsmöglichkeiten besonders wichtig sind. Einen vielversprechenden Ansatz stellen robotische Technologien wie Hand-Exoskelette dar, die zunehmend in der klinischen Praxis als Hilfs- und Trainingsmittel eingesetzt werden. Bislang werden Hand-Exoskelette vor allem in der Schlaganfallrehabilitation eingesetzt. Ihr Nutzen bei neuromuskulären und neuroimmunologischen Erkrankungen ist unzureichend untersucht.
Ziele: Studienziel ist die Untersuchung des Nutzens und der Akzeptanz einer einmaligen Intervention mit einem weichen Hand-Exoskelett zur passiven Mobilisierung bei Erwachsenen mit Handparesen infolge neuromuskulärer und neuroimmunologischer Erkrankungen.
Methoden: In dieser monozentrischen Interventionsstudie wurden bisher 10 PatientInnen mit mittel- bis hochgradigen Handparesen (MRC 2–4/5) mit und ohne Spastik eingeschlossen, geplant ist die Rekrutierung von mind. 10 weiteren PatientInnen. Getestet wird der EsoGlove™ Myo, ein weiches und pneumatisch betriebenes Exoskelett (<200 g, Medizinprodukt Klasse IIa, Roceso Technologies).
In der PRÄ-Testung führen die PatientInnen einen Griffkrafttest und einen Box-and-Block-Test ohne das Exoskelett durch (Abb. 1). Dann folgte die einmalige exoskelett-basierte Mobilisierung, wobei die Hand in einer randomisiert zugeteilten Anzahl von Wiederholungen (10–200-mal) passiv geöffnet und geschlossen wird. Abschließend werden in der POST-Testung beide Tests wiederholt. Zusätzlich werden die Einschätzungen zur Gebrauchstauglichkeit (System Usability Scale, SUS) und Weiterempfehlung (Net Promoter Score, NET) erhoben.



Abb. 1: Vor und nach einer interindividuell gestuften Exoskelett-Mobilisierung wird mittels eines Handdynamometers und eines Box-and-Block-Tests die Handfunktion geprüft.

Ergebnisse: Von 10 PatientInnen (40% weiblich, mittleres Alter: 55,2 ± 15,2 Jahre) leiden 6 an Motoneuronerkrankungen (spinale Muskelatrophie: 3, amyotrophe Lateralsklerose: 2, primäre Lateralsklerose: 1) und 4 an entzündlichen ZNS-Erkrankungen (Multiple Sklerose: 3, NMO-Spektrum-Erkrankungen: 1).

Vorläufige Analysen zeigen einen Trend zu einer dosisabhängigen relativen Verbesserung der Griffkraft von bis zu 63% bei 170 Wiederholungen (r = 0,40, p = 0,255), während der Box-and-Block-Test keine systematische Interventions-Wirkungs-Beziehung aufweist (r = -0,01, p = 0,970, Abb. 2). Der NET liegt bei +60, was eine hohe Empfehlungsbereitschaft widerspiegelt. Die SUS-Ergebnisse reichen von 45 bis 95 Punkten (72,5 ± 13,3) und entsprechen einer mittleren bis exzellenten Gebrauchstauglichkeit. Der Hauptkritikpunkt ist der bei 50% bestehende Bedarf an Fremdhilfe bei der Anwendung. Zudem ist die Mehrheit der PatientInnen durch die Intervention motiviert, die Hand mehr zu beüben (1,8 ± 0,9; 1 = stimme voll zu, 5 = stimme nicht zu) und kann sich vorstellen, das Exoskelett künftig als Trainingsmittel zu verwenden (1,5 ± 0,7).

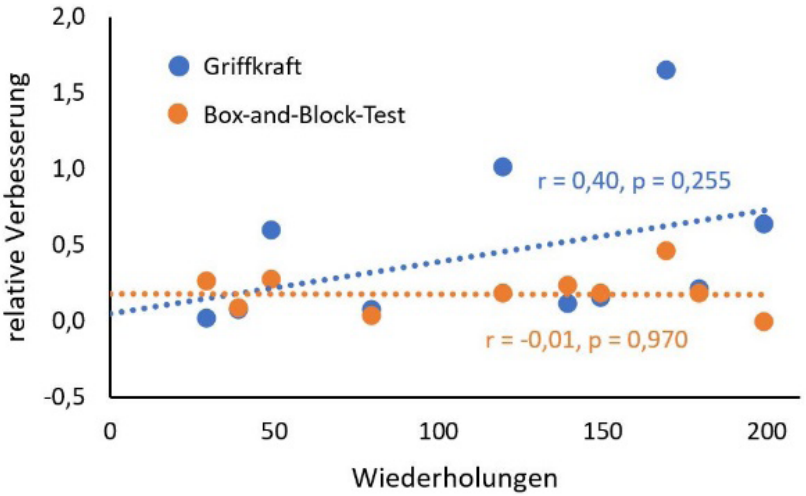


Abb. 2: Dosis-Wirkungs-Beziehung der Intervention bei Griffkraft (blau) und Box-and-Block-Test (orange).

Schlussfolgerungen: In den bisherigen Ergebnissen der sehr kleinen Stichprobe zeichnet sich ein Trend ab, dass die einmalige passive Mobilisierung mit dem Hand-Exoskelett kurzfristig funktionelle Effekte erzielen kann. Mögliche Erklärungen umfassen eine Warm-Up-ähnliche Dehnung und Mobilisierung der teilweise spastischen Muskulatur, eine verbesserte Durchblutung sowie eine Motivationssteigerung für die spätere aktive Handnutzung. Die hohe Akzeptanz und die positive Bewertung der PatientInnen sind ermutigend für die Planung größer angelegter Studien.

DGN-WP-565

Herausforderungen im Trachealkanülenmanagement bei AChR-positiven Myasthenia gravis mit bilateraler Stimmbandparese

Inga Schallner[1], Kathrin Gerbershagen[1]
[1]*RehaNova Köln, neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation, Köln, Deutschland*

Hintergrund: Die Myasthenia gravis ist eine autoimmune neuromuskuläre Erkrankung, die durch belastungsabhängige Muskelschwäche gekennzeichnet ist und neben okulären und generalisierten Symptomen auch bulbäre Funktionsstörungen umfassen kann. Bilaterale Stimmbandparesen im Rahmen der Myasthenia gravis sind selten beschrieben, können jedoch erhebliche Auswirkungen auf Atmung, Schluckfunktion und Lebensqualität haben (Asada et al., 2025; Nelke et al., 2000). Insbesondere bei tracheotomierten PatientInnen stellen sie einen limitierenden Faktor im Dekanülierungsprozess dar, da eben einer ausreichenden Spontanatmung und Schluckfunktion auch die Integrität des Atemwegs, ein effektiver Hustenstoß sowie ein adäquates Speichel- und Sekretmanagement essenziell sind.
Ziele und Fragestellung: Ziel dieser Kasuistik ist es, die klinischen und therapeutischen Herausforderungen im Trachealkanülenmanagement bei kombinierter neuromuskulärer und laryngealer Funktionsstörung im Rahmen einer Myasthenia gravis darzustellen. Darüber hinaus soll untersucht werden, welche Faktoren die Dekanülierbarkeit beeinflussen und welche individuellen und interdisziplinären Therapieansätze erforderlich sind.
Methoden: Beschrieben wird der klinische Verlauf eines 58-jährigen Patienten mit Exazerbation einer AChR-positiven Myasthenia gravis. Klinisch bestanden eine progrediente Dysphagie, Dysarthrie sowie eine beidseitige Stimmbandparese in Intermediärstellung. Nach Tracheotomie und initialer Beatmung erfolgte die Weiterbehandlung in der neurologischen Akut-Frührehabilitation. Der Fokus lag dort auf dem interdisziplinären Trachealkanülenmanagement unter Einbezug von Neurologie, Logopädie und Pflege.
Ergebnisse: Das Weaning von der Beatmung konnte erfolgreich abgeschlossen werden. Die Dekanülierung wurde jedoch durch mehrere Faktoren erschwert: eine hochgradige Dysphagie mit fehlender Schluckinitiierung, eine ausgeprägte Hypotonie der orofazialen Muskulatur, eine reduzierte Hustenkraft infolge einer bilateralen Stimmbandparese mit Aphonie und Stridor, eine subglottische Enge sowie eine Hypersalivation. Endoskopisches Downsizing der Trachealkanüle in Kombination mit einer gezielten medikamentösen Therapieoptimierung führte zu einer partiellen, jedoch nur kurzfristigen funktionellen Verbesserung. Trotz einer Therapieeskalation mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab persistierten die funktionellen Defizite ohne ausreichende klinische Kompensation. Aufgrund der anhaltenden funktionellen Einschränkungen und unzureichenden Atemwegssicherung war eine Dekanülierung trotz intensiver multidisziplinärer Therapie nicht realisierbar. Es konnten jedoch kompensatorische Strategien erfolgreich etabliert werden, insbesondere das eigenständige tracheale Absaugen durch den Patienten, wodurch ein gewisses Maß an Autonomie im Sekretmanagement erreicht wurde.
Schlussfolgerungen: Der vorliegende Fall verdeutlicht die hohe Komplexität des Trachealkanülenmanagements bei Myasthenia gravis mit bilateraler Stimmbandparese. Neben respiratorischer Stabilität sind Schluckfunktion, Atemwegsschutz und Sekretmanagement entscheidend für die Dekanülierbarkeit. Individuell angepasste, interdisziplinäre Therapiekonzepte sind daher essenziell.

Schlaganfall

DGN-HT-72

Investigation of altered oxygen concentrations at the blood-brain barrier and their influence on the barrier and the function of capillary endothelial cells regarding seizures and strokes

Paul Helmes[1], Markus Otto[1], Carl Werdan[1], Thomas Hollemann[2], Matthias Jung[1]
[1]Department of Neurology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany, [2]Institute of Physiological Chemistry, Halle (Saale), Germany

Background: Oxygen supply deprivation (Hypoxia) to Anoxia, both as a triggering factor and as a result, are common features of many human diseases such as seizures or strokes. While that being a known fact there is still a major lack of knowledge regarding the cause and the effect, especially depending on the exact pressure of blood oxygen in the vascular system and the blood-brain barrier endothelial cell itself.
Objectives: Examination of the response blood brain barrier endothelial cells show when deprived of oxygen.
Question: How does Hypoxia and Anoxia affect blood capillary endothelial cells ?
Methods: Targeting that problem we developed an in vitro model of the blood-brain barrier by using pluripotent stemm cells and differentiated them in to blood-brain barrier endothelial cells over the Cours of a 15 day protocol. The outcome being controlled by the Measurement of the transendothelial electrical resistance (TEER) aswell as sodiumfluorescin transport over the barrier. These cells were than exposed to 5 different Concentration in a hypoxic Chamber. 5% in the Chamber corresponds to an approximate gas-phase p02 of 5kpa, modeling physiological brain oxygen levels. 2% or 2 kpa as an equivalent to the starting point of interventional ventilation in the intensive care unit. 1% 1 kpa for being known as a critical threshold at which cellular injury begins to occur in brain tissue. 0% for the state of complete Anoxia. TEER and sodiumfluorescin transport was measured after all of the Oxygen concentration levels aswell as qPCR, Fluorescence-Activated Cell Sorting and Immunofluorescens Staining regarding a Panel of oxygen sensitive Proteins such as Hif1-Alpha, GLUT1, SOD2 and LDHA and Blood-Brain Barrier proteins like Claudin 5 and ZO1. To create an even closer Model to the in vivo state, a sheer stress pump was used for the hypoxic oxygen concentration, mimicking the oscillating flow occurring in ischemia or stroke like circumstances. We than proceeded to create a positive control, by stabilize Hif1 Alpha as the main Target of hypoxic circumstances in the cell without actually being in hypoxic state to compare the results to those from the hypoxic chamber. To evaluate the actual effect of Hif1 Alpha to the blood brain barrier we then used YC-1 so inhibit Hif1-alpha both in actual Hypoxic circumstances und in Hif1-alpha stabilized cells.
Results: The Model shows a clear decrease of blood brain barrier function both in TEER and in sodium fluorescence transport with lower Oxygen Pressure, even to the Point where no barrier developed at all in anoxia. While Oxygen sensitive proteins seem to behave as expected the endothelial cell seems to achieve some kind of cell stop state with low oxygen pressure of 0,3% and 0%.
Conclusions: This study clearly demonstrates a decreased blood brain barrier function in hypoxic conditions, showing that it is a relevant factor in conditions such as seizures or strokes, while also looking into pharmacological interventions.

DGN-HT-83

Thromboinflammation beim hyperakuten ischämischen Schlaganfall: Einblicke aus lokalen Flüssigbiopsien

Justine Münsterberg[1], Mathias Gelderblom[1]
[1]*Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland*

Hintergrund: Der ischämische Schlaganfall ist global eine der häufigsten Ursachen für Tod oder eine langfristige Behinderung. Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass die postischämische Entzündungsreaktion zu einer relevanten sekundären Gewebsschädigung im ischämischen Schlaganfall beiträgt und damit einen potenziellen Ansatzpunkt für immunmodulatorische Therapien darstellt. Trotz überzeugender präklinischer Daten konnten immunmodulatorische Ansätze bislang jedoch nicht in die erfolgreiche klinische Anwendung übertragen werden. Ein wesentlicher Grund hierfür ist das begrenzte Verständnis der hyperakuten postischämischen Immunantwort beim Menschen.
Ziele/Fragestellung: Ziel der Studie war die Charakterisierung der lokalen intravasalen hyperakuten Immunantwort nach Großgefäßverschluss beim Menschen. Dabei sollten frühe Aktivierungsmechanismen peripherer Immunzellen des angeborenen Immunsystems als potenzielle Biomarker und therapeutische Zielstrukturen identifiziert werden.
Methoden: Im Rahmen von Thrombektomien nutzten wir lokale Blutentnahmen als „*Liquid Biopsy*" des ischämischen Gefäßkompartiments. Zwischen 2020 und 2024 wurden 54 Patienten mit einem proximalen Großgefäßverschluss im Media-Stromgebiet und Indikation zur mechanischen Thrombektomie in eine prospektive, monozentrische Observationsstudie eingeschlossen.
Hierbei wurde periprozedural über den Thrombektomiekatheter zum einen Blut aus der noch verschlossenen ischämischen Hirnzirkulation entnommen (A. cerebri media), zum anderen eine individuelle Kontrollprobe aus der jeweiligen A. carotis interna beim Katheterrückzug. Der gepaarte Vergleich ermöglichte die Charakterisierung lokaler immunologischer Veränderungen im ischämischen Gefäßkompartiment. Die Immunantwort wurde mittels Einzelzell-Sequenzierung, Durchflusszytometrie, Plasmaanalysen und Massenspektrometrie multimodal untersucht.
Ergebnisse: In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass unmittelbar nach Schlaganfallbeginn zentrale Signalkaskaden der angeborenen Immunabwehr lokal im intravaskulären Kompartiment der ischämischen Hemisphäre beim Menschen initiiert werden. Im ischämischen Plasma manifestierte sich eine lokale Immunantwort, die durch signifikant erhöhte Spiegel inflammasomassoziierter Mediatoren (IL-1β) sowie von Markern neutrophiler extrazellulärer Fallen (*neutrophil extracellular traps*, NETs) gekennzeichnet war. Auf zellulärer Ebene fanden sich lokal aktivierte Monozyten und Neutrophile. *Ex vivo* konnte zudem ein funktioneller Zusammenhang zwischen Inflammasomaktivierung und NET-Formation nachgewiesen werden. Ergänzende Untersuchungen autoptischer Hirnproben aus dem Schlaganfallareal bestätigten diese intravaskulären Befunde.
Klinisch relevant waren sowohl die bereits in den ersten 4,5 Stunden nach Schlaganfallbeginn nachweisbare Entzündungsaktivierung als auch die ausgeprägte interindividuelle Heterogenität der Entzündungsaktivität trotz grundsätzlicher Assoziation mit Infarktgröße und Ischämiedauer. Die zentralen Ergebnisse dieser Arbeit wurden kürzlich in *Annals of Neurology* publiziert [1].
Schlussfolgerungen: Lokale Flüssigbiopsien ermöglichen erstmals einen direkten Einblick in das ischämische Gefäßkompartiment beim akuten Schlaganfall und bieten damit die Möglichkeit, die hyperakute Entzündungsreaktion beim Menschen zu analysieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die thromboinflammatorische Immunantwort bereits innerhalb weniger Stunden nach Großgefäßverschluss im ischämischen Gefäßkompartiment aktiviert wird. Die Inflammasom-Signalachse und NETs stellen potenzielle therapeutische Zielstrukturen im frühen klinischen Zeitfenster dar.
Zeitgleich besteht eine ausgeprägte interindividuelle Heterogenität, welche zeigt, dass eine immunmodulatorische Therapie nicht unselektiert erfolgen sollte, sondern biomarkerbasiert. Langfristig könnten inflammatorische Biomarker dazu beitragen, Patienten mit ausgeprägter thromboinflammatorischer Aktivierung zu identifizieren und damit gezielt Patienten für eine immunmodulatorische Add-on-Therapie auszuwählen. Damit weisen die Ergebnisse auf das Potenzial präzisionsmedizinischer immunmodulatorischer Therapieansätze beim ischämischen Schlaganfall hin.

Referenz:
1. Münsterberg, J., et al., *Hyperacute Interleukin-1beta Production and Neutrophil Extracellular Trap Formation in the Cerebral Circulation of Stroke Patients with Large Vessel Occlusion.* Ann Neurol, 2026.

DGN-IPN-4

Synergie durch Vernetzung: transformationale Führung als Motor für die Entwicklung eines integrativen "Neurozentrum" im Maximalversorger

Amela Osmanovic[1], Marisa Wittor[2]
[1]Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Standort Klinikum Neukölln, Zentrumsleitung Neurologie, Neurochirurgie, Stroke Unit, Neurologische Frühreha, Berlin, Deutschland, [2]Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Standort Klinikum Neukölln, Pflegedirektion Pflegeentwicklung, Berlin, Deutschland

Hintergrund: In der modernen neurologischen Versorgung führen starre Stationsgrenzen häufig zu Informationsverlusten und ineffizienter Ressourcennutzung. (Inter-)national zeigen Studien, dass die Bildung von Netzwerken innerhalb von Fachbereichen essenziell ist, um komplexe Versorgungsbedarfe abzubilden. Ziel der Entwicklung eines „Neurozentrum" im Vivantes Netzwerk GmbH – Klinikum Neukölln in Berlin war die Transformation von vier eigenständigen Stationen zu einem synergetischen „Neurozentrum" unter einer zentralen disziplinarischen Zentrumsleitung im mittleren Pflegemanagement. Interprofessionelle Zusammenarbeit gilt als Schlüssel, um in komplexen Versorgungssettings wie in spezialisierten neurologischen Bereichen Fragmentierung zu vermeiden, Koordination zu verbessern und Patientenergebnisse zu optimieren.
Zugleich zeigen Studien, dass professionelle Netzwerke sowohl klinische Qualität als auch Zufriedenheit und Empowerment der Berufsgruppen fördern.
Ziele: Ziel war es, vier bislang getrennt arbeitende Stationen (Stroke Unit, Neurologie, Neurochirurgie, neurologische Frührehabilitation) innerhalb von 12 Monaten zu einem „Neurozentrum" zu entwickeln, das durch stabile interprofessionelle Kooperation und systematische Netzwerkstrukturen gekennzeichnet ist.
Fragestellung: Die zentrale Hypothese war, dass durch eine gezielte Netzwerkbildung und einen transformationalen Führungsansatz signifikante Potenziale im Bereich der Personalbindung und Innovationskraft freigesetzt werden.
Methoden: Innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten wurde eine pflegerische Zentrumsleitung etabliert. Ein transformationaler Führungsstil, der auf den Säulen der inspirierenden Motivierung, intellektuelle Stimulierung und individuelle Wertschätzung basiert, wurde etabliert. Durch die Schaffung von Strukturen für gemeinsame Interaktion wie Teamboarding im Stationsalltag, Rotationskonzepte im Onboarding von Mitarbeitenden sowie gemeinsame Konferenzen und stationsübergreifende Arbeits- und Projektgruppen wurde die interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen den genannten Schwerpunktbereichen aktiv gefördert und gestärkt.
Im Weiteren wurden im bereichsübergreifenden Netzwerk folgende Elemente initiiert und weiterentwickelt: regelmäßige interprofessionellen Boards (Pflege, Medizin, Therapie, Sozialdienst), strategische Sitzung zu Ressourcensteuerung sowie interprofessionelle Arbeits- und Projektgruppen, um Entscheidungsbefugnisse näher an den Point of Care zu verlagern und gemeinsame Verantwortung für Praxisentwicklung zu etablieren. Der transformationale Führungsansatz wurde genutzt, um eine gemeinsame Vision des „Neurozentrums" zu entwickeln, Rollen und Schnittstellen transparent zu machen und Lernräume für interprofessionelle Fallbesprechungen, Projekte und Fortbildungen zu schaffen.
Ergebnisse:
Die Etablierung des Netzwerks setzte erhebliche Potenziale frei:
1. Personalakquise & Kapazität: Trotz des allgemeinen Fachpersonalmangels konnte ein Stellenaufbau von über 10 VK (Vollzeitäquivalente) realisiert sowie Krankheits- und Fluktuationsrate signifikant gesenkt werden. Erhöhte Bewerbungszahlen auf offene Stellen ist deutlich.

2. Qualitätsentwicklung und Praxisentwicklung (Innovative Praxis): Das Zentrum ist ein attraktives Arbeitsumfeld für Auszubildende, spezialisierte Pflegefachpersonen sowie Advanced Practice Nurse (APN). APNs agieren stationsübergreifend und stärken Evidenzbasierung in der Pflege. Praxisentwicklungsprojekte zu relevanten Themen wie Delir-Prävention, Infektionsvermeidung sowie edukative Maßnahmen sind erfolgreich implementiert.
3. Kulturwandel: Pflege, Medizin und Therapieberufe berichten von verbesserter Kommunikation, klareren Rollen und erhöhter Koordination, wie sie als zentrale Kompetenzdimensionen interprofessioneller Teams genannt werden.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse bestätigen, dass Netzwerkbildung im Krankenhaussetting kein bloßes strukturelles Element, sondern ein strategisches Instrument zur Bewältigung von Fachpersonalmangel ist. Wie in Dörr et al. (2021) und Wong et al. (2013) beschrieben, korreliert ein transformationaler Führungsstil direkt mit Patientensicherheit und der Mitarbeitendenbindung. Das Modell „Neurozentrum" zeigt einen zukunftsweisenden Weg auf, wie Maximalversorger durch interne Vernetzung die Attraktivität für spezialisierte Pflegefachpersonen steigern und innovative Pflege- und Versorgungspraxis nachhaltig sichern können

DGN-IPN-20

Pflegegeführte interprofessionelle Ernährungsvisite auf der Stroke Unit: Projektskizze zur Verbesserung von Dysphagie- und Ernährungsmanagement im stationären Setting

Jessica Golenia[1], Angela Seiter- Schlechta[1]
[1]*University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany*

Hintergrund: Dysphagie und Ernährungsrisiken sind häufige Komplikationen in der akuten Schlaganfallversorgung und mit ungünstigen klinischen Verläufen assoziiert. Leitlinien empfehlen ein frühzeitiges Dysphagiescreening vor oraler Gabe sowie ein strukturiertes Ernährungsmanagement. In der stationären Routine bestehen jedoch häufig Schnittstellenprobleme zwischen Pflege, Logopädie und ärztlichem Team.
Ziel: Entwicklung und Implementierung einer pflegegeführten, interprofessionell abgestimmten Ernährungsvisite auf der Stroke Unit zur Verbesserung der Prozessqualität im Dysphagie- und Ernährungsmanagement.
Methoden: Das Versorgungskonzept wird auf Grundlage einer strukturierten Literaturrecherche zu post-stroke Dysphagie, Ernährungsmanagement und interprofessionellen Versorgungsprozessen entwickelt. Ergänzend wird das Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR) genutzt, um potenzielle Barrieren und Förderfaktoren der Implementierung systematisch zu analysieren. Auf dieser Basis wird eine standardisierte, pflegegeführte und interprofessionell abgestimmte Pflegevisite für die Stroke Unit mit Fokus auf Dysphagiescreening, Ernährungsrisiko, Kostform, Flüssigkeitsmanagement, Ess- und Trinkassistenz sowie konsiliarischer Einbindung von Logopädie und ärztlichem Dienst konzipiert.
Erwartete Ergebnisse: Erwartet werden eine verbesserte interprofessionelle Abstimmung, eine höhere Leitlinienadhärenz und eine frühzeitigere Identifikation von Dysphagie- und Ernährungsrisiken. Perspektivisch soll dies zur Reduktion ernährungsassoziierter Komplikationen beitragen.
Schlussfolgerung: Eine pflegegeführte interprofessionelle Ernährungsvisite stellt einen praktikablen Ansatz dar, um Dysphagie- und Ernährungsmanagement auf der Stroke Unit systematischer in die Akutversorgung zu integrieren.

DGN-WP-33

Contrast-Induced Encephalopathy: A Rare Complication of Neurovascular Imaging

Amina Majetic Oezbay[1], Mandy Kamolz[1], Christine Herzog[1], Marius Ciprian Stan[1], Hassan Soda[1], Tawfik Alsady[2], Andre Kemmling[2]

[1]*Rhön Clinic Campus Bad Neustadt, Acute Neurology / Stroke Unit, Bad Neustadt a.d. Saale, Germany*

[2]*Rhön Clinic Campus Bad Neustadt, Interventional Radiology and Neuroradiology, Bad Neustadt a.d. Saale, Germany*

Background: Contrast-induced encephalopathy (CIE) is a rare, acute, and usually reversible neurological dysfunction following administration of iodinated contrast media, most commonly in the context of digital subtraction angiography (DSA). However, there are also some case reports of permanent neurological deficits or lethal outcomes. CIE can be clinically characterized by a broad spectrum of neurological deficits that resemble acute ischemic stroke, intracranial hemorrhage, cortical blindness, seizures, or altered mental status. Neuroimaging frequently demonstrates transient cortical or subcortical hyperdensities on CT and corresponding signal alterations on MRI with FLAIR- and DWI-hyperintensities without decreased apparent diffusion coefficient (ADC), supporting a non-ischemic mechanism. Due to its rarity and non-specific presentation, it leads to delayed recognition and thus to misdiagnosis and unnecessary interventions.

Objective(s): With the increasing rate of contrast- enhanced examinations nationwide, a higher incidence of CIE is to be expected in daily clinical practice. The purpose of this case report is to raise awareness of this clinical entity and to contribute to the development of a structured approach to the management of such complications.

Method(s): This case report includes 3 patients who developed acute neurological symptoms within 24 hours following neuroendovascular interventions, based on the database of our neurovascular center. In all cases, DSA was performed for different indications: evaluation of pulsatile tinnitus with balloon test occlusion of the jugular vein under local anesthesia (Case 1), endovascular treatment of a pericallosal aneurysm with stent-assisted coiling (Case 2), and percutaneous transluminal angioplasty with stent placement of the right internal carotid artery (Case 3). Neurological symptoms occurred either within minutes (Case 2) or several hours after the procedure (Cases 1 and 3) and included impaired consciousness, hemiparesis, aphasia, and hemispatial neglect. In Case 1, additional visual and auditory hallucinations were observed. Neuroimaging (non-contrast CT, photon-counting CT – PCCT, and MRI) in all patients demonstrated transient diffusion abnormalities without evidence of ischemia. Therapeutic management differed between cases, but mostly as a supportive therapy.

Result(s): Three patients achieved complete recovery within a few days (2-5 days) following contrast media exposure; however, in Case 1, persistent neuropsychological deficits, despite neurological rehabilitation. According to the database of our institution, the incidence of CIE corresponds to approximately 1% of all cases undergoing neuroendovascular imaging, mostly comprising interventions. Disruption of the blood-brain barrier and impaired renal function are considered as key predisposing conditions among patient-related risk factors. The most important procedure-related risk factors were high volumes of contrast media and prolonged procedure duration.

Conclusion(s): Our case reports reveal that CIE should be considered an important differential diagnosis in acute neurological deterioration following neurovascular interventions. Diagnosis relies on a combination of temporal relationship to contrast exposure, exclusion of structural lesions on imaging, and characteristic but reversible radiological abnormalities. Current management strategies rely largely on case reports and expert opinion. In the absence of nationally established, guideline-diagnostic criteria, a structured diagnostic approach may enhance recognition, reduce misdiagnosis, prevent unnecessary interventions, and thereby improve patient safety and recovery.

DGN-WP-55

Tenecteplase versus Alteplase im klinischen Alltag: Höhere Rekanalisationsrate bei Großgefäßverschluss?

Sena Arnold[1], Lili Bruta[1], David Olmes[1], Michael Knott[2], Christina Wendl[2], Ralf Linker[1], Felix Schlachetzki[1], Irena Kovacic[1]
[1]Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland, [2]Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Über 20 Jahre nach der Erstzulassung von Alteplase (rt-PA, Actilyse®) für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls steht seit 2024 Tenecteplase (TNK, Metalyse®), ein Plasminogenaktivator in ähnlicher Zulassung, zur Verfügung. Aufgrund der längeren Halbwertszeit erfolgt die TNK-Applikation als einmaliger Bolus und vereinfacht so die Handhabung. In zahlreichen Zulassungstudien von TNK ergab sich kein Unterschied im funktionellen Outcome sowie Blutungskomplikationen und Mortalität zu rt-PA. Es zeigte sich jedoch eine höhere Rekanalisationsrate bei Großgefäßverschlüssen (LVO) bei TNK.
Ziele: Ziel der Studie war die Analyse von Real-World-Daten in der Anwendung von TNK verglichen mit rt-PA hinsichtlich funktionellem Outcome, Komplikationen und Mortalität.
Methoden: Die Auswertung erfolgte anhand retrospektiv erhobener Daten aus der routinemäßigen Versorgung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall zwischen 2024-2025 an beiden Zentren der Universitätsneurologie Regensburg (Universitätsklinikum Regensburg und Bezirksklinikum Regensburg). Gruppenvergleiche (TNK versus rt-PA) erfolgten mittels t-Test, Chi²-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test mit SPSS®.
Ergebnisse: TNK (N=128) wurde seit Einführung zunehmend häufiger eingesetzt als rt-PA (N=82) bei vergleichbarem Patientenkollektiven hinsichtlich soziodemographischer (Alter, Geschlecht), kardiovaskulärer und klinischer Parameter (u.a. NIHSS und mRS je bei Aufnahme, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Vormedikation, Blutdruck und vaskulär relevanten Laborwerten).
Die Rate an Vaskularisationen bei nachgewiesenem LVO war unter TNK signifikant höher als bei rt-PA ($p < 0.05$). Beide Medikamente waren hinsichtlich des neurologischen/funktionellen Outcomes (NIHSS/mRS) vergleichbar bei insgesamt ähnlichem Nebenwirkungsprofil inklusive (zerebralen) Blutungs- sowie anderer Komplikationen, wie z.B. Pneumonien, Delir und der Notwendigkeit einer Intubationsnarkose im Verlauf. Allerdings war die Mortalität unter TNK signifikant höher als unter Anwendung von rt-PA (6.1% rt-PA vs. 14.8% TNK, $p < 0.05$).
Schlussfolgerungen: Die höhere Rate an Rekanalisationen bei LVO unter TNK unterstützt die Zulassungsdaten in der täglichen klinischen Anwendung, wobei in der vorliegenden Patientenkohorte bei fehlender Rekanalisation durch Lysetherapie bei beiden Medikamenten eine mechanische Thrombektomie mit vergleichbarer Erfolgsrate erfolgte und somit das gleiche funktionelle bzw. neurologische Outcome erklären kann. TNK ist daher möglicherweise das geeignetere Medikament bei Patienten, die bei vorliegendem LVO zur mechanischen Thrombektomie an ein Zentrum verlegt werden müssen. Ob sich mit weiterer Erfahrung unter TNK eine geringere Mortalitätsrate bei sonst gleichbleibendem Risikoprofil und klinisch-funktionellem Nutzen erreichen lässt muss weiterverfolgt werden.

DGN-WP-69

Die Präsentation der Moyamoya-Angiopathie in Mitteleuropa

Nato Gvatua[1], Tinka Rabea Erdmann[2], Jana Becker[1], Roland Veltkamp[1], Steffen Nägel[1], Markus Kraemer[1]
[1]Alfried Krupp Krankenhaus, Neurologie, Essen, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Moyamoya-Angiopathie (MMA) zeigt bei ostasiatischen Populationen charakteristische Muster mit häufig früherem Erkrankungsbeginn, bimodaler Altersverteilung, hoher Blutungsrate im Erwachsenenalter und genetischer Assoziation mit der Founder-Variante RNF213 pR4810K. In europäischen Kollektiven scheinen Alter bei und Art der Erstmanifestation, und möglicherweise die Geschlechtsverteilung hiervon abzuweichen. Es besteht keine Einigkeit, ob sich daraus ein eigenständiger „westlicher Phänotyp" ableiten lässt. Zudem ist die Datenlage begrenzt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung.
Ziele: Das Ziel der vorliegenden Studie war die Charakterisierung der Moyamoya-Angiopathie bei mitteleuropäischen Patient:innen.
Fragestellung: Die Frage, ob sich Patient:innen mit mitteleuropäischer familiärer Herkunft von japanischen Moyamoya-Betroffenen unterscheiden, soll beantwortet werden.
Methoden: In einer retrospektiven Analyse von Daten des Essener europäischen Referenzzentrum für MMA wurden zunächst alle Patient:innen identifiziert, die unter dem Oberbegriff „Moyamoya" (I 67.5) kodiert worden waren. Folgend wurden diejenigen mit Moyamoya-like Syndrom und ähnlichen Erkrankungsbildern sowie nicht-mitteleuropäischer ethnischer Zugehörigkeit ausgeschlossen. Anschließend erfolgte der statistische Vergleich hinsichtlich Alter bei Erstmanifestation (one sample T-Test), Geschlecht und Erstsymptomatik (ischämischer Schlaganfall, TIA, intrakranielle Blutung, Kopfschmerzen, je mittels Chi-Square Goodness-of-Fit Test) mit den Daten des großen japanischen Registers mit 1812 erwachsenen Patient:innen (Sato et al. 2019).
Ergebnisse: Insgesamt wurden 475 mit der ICD10 I67.5 identifiziert. Für die Analyse konnten die Daten von 308 Patient:innen mit Moyamoya-Angiopathie und mitteleuropäischer familiärer Herkunft genutzt werden.
Der Anteil an Frauen der mitteleuropäischen Kohorte war mit 74% höher als in der japanischen Kohorte (66.4%, $p = 0.004$). In der mitteleuropäischen Kohorte waren 5,8% familiäre Index-Fälle, während in Japan 9,9% familiäre Patient:innen beschrieben wurden, was signifikant unterschiedlich war ($p = 0.017$). Die Erstsymptomatik wurde bei 62,5% als ischämischer Schlaganfall, bei 33,1 % als TIA, bei 8,9 % als intrakranielle Blutung, bei 50,6% als Kopfschmerzen angegeben und 5,2 % waren asymptomatisch (Mehrfachnennungen möglich). Im Vergleich berichtet das japanische Register bei Erwachsenen höhere Anteile hämorrhagischer Erstereignisse (32,4 %, $p = < 0.001$), mehr asymptomatische Patient:innen (9,7%, $p = 0,08$), während bei Japanern weniger ischämische Schlaganfälle (30,5%, $p < 0.001$), weniger TIAs (19,8%, $p < 0,001$) und weniger Kopfschmerzen (33,7%, $p < 0.001$) auftraten.
Schlussfolgerungen: Die analysierte mitteleuropäische Moyamoya-Kohorte wies deutliche Unterschiede zur klassischen ostasiatischen Präsentation, insbesondere eine Dominanz ischämischer Erstereignisse und weniger Blutungen, auf. Dies ist die größte je untersuchte Kohorte von mitteleuropäischen Moyamoya-Betroffenen. Diese Befunde sprechen für einen „westlichen Phänotyp", der weiterer Charakterisierung in größeren, multizentrischen Studien bedarf. Ethnische und geographische Faktoren sollten in zukünftigen Klassifikationen und Leitlinien berücksichtigt werden.

DGN-WP-104

Persistierendes Foramen ovale bei Patient*innen über 60 Jahre mit ischämischem Schlaganfall: Ergebnisse einer deskriptiven Kohortenanalyse

Deborah Bochert[1], Tobias Uhe[2], Wolf-Rüdiger Schäbitz[3], Martin Köhrmann[4], Johannes Brachmann[5], Ulrich Laufs[2], Götz Gelbrich[6], David Petroff[7], Christiane Prettin[7], Johanna Rosemarie Leyhe[1], Klaus Gröschel[8], Rolf Wachter[2], Katrin Wasser[1]

[1]Klinik für Neurologie, Universitätmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland, [2]Klinik für Kardiologie, Universitätsklinik Lepizig, Leipzig, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland, [4]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland, [5]Klinik für Kardiologie, Klinikum Coburg, Coburg, Deutschland, [6]Koordinierungszentrum für klinische Studien Würzburg (KKS), Uniklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, [7]Zentrum für Klinische Studien Leipzig (ZKS), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland, [8]Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Bis zu 30% der ischämischen Schlaganfälle werden als kryptogen klassifiziert. Eine mögliche Ursache stellt die paradoxe Embolie über ein Persistierendes Foramen ovale (PFO) dar. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien konnten zeigen, dass der interventionelle Verschluss eines PFO bei ausgewählten Patient*innen unter 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall das Risiko für rezidivierende ischämische Ereignisse signifikant reduziert. Auch bei älteren Schlaganfallpatient*innen wird ein PFO häufiger nachgewiesen als in der Allgemeinbevölkerung; jedoch fehlen bislang ausreichende Daten, um für diese Altersgruppe evidenzbasierte Therapieempfehlungen abzuleiten.

Ziele: Ziel dieser Studie war eine Analyse der Prävalenz und Charakteristika eines PFO bei Patient*innen ≥ 60 Jahren mit ischämischem Schlaganfall in Deutschland.

Methoden: Die Analyse erfolgte im Rahmen der prospektiven randomisierten kontrollierten Find-AF 2-Studie (www.find-af2.com). Eingeschlossen wurden Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall im Alter von ≥ 60 Jahren, die innerhalb der letzten 30 Tagen einen Schlaganfall erlitten hatten. Im Rahmen der Randomisierung wurden klinische Patient*innencharakteristika sowie Ergebnisse apparativer Untersuchungen, insbesondere echokardiographischer Befunde, dokumentiert.

Ergebnisse: Zwischen Juli 2020 und Juli 2024 wurden in 52 Studienzentren in Deutschland 5227 Patient*innen in die Find-AF 2-Studie eingeschlossen. 2330 Patient*innen (44,4 %) erhielten eine transösophageale Echokardiographie. Bei 566 Patient*innen (10,8 %) wurde ein PFO nachgewiesen. Das mittlere Alter dieser Patient*innen lag bei 68,6 ± 6,6 Jahren und 39,2 % der Patient*innen waren weiblich. Bei 81 Patient*innen (14,3 %) zeigte sich ein lakunärer Infarkt, während bei 460 (81,3 %) Patient*innen ein nicht-lakunärer Infarkt nachgewiesen wurde. 341 (60,2 %) der Schlaganfälle wurden als embolischer Schlaganfall mit ungeklärter Emboliequelle (ESUS) klassifiziert. Eine kardioembolische Genese lag bei 133 Patient*innen (23,5 %) vor, während 49 (8,7 %) bzw. 29 (5,1 %) der Schlaganfälle einer mikro- bzw. makroangiopathischen Ätiologie zugeordnet wurden. Bei 11 Patent*innen (1,9 %) lag ein Schlaganfall anderer bestimmter Ursache vor. Der Score auf der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) bei Aufnahme ins Krankenhaus lag im Median bei 2 Punkten (1;4). Die Größe des PFO wurde bei 316 Patient*innen (55,8 %) als klein bzw. moderat und bei 121 Patient*innen (21,4 %) als groß beschrieben. Ein spontaner Kontrastmittelübertritt zeigte sich bei 281 Patient*innen (49,6 %), während bei 211 Patient*innen (37,3 %) ein Kontrastmittelübertritt unter Valsalva-Manöver nachweisbar war. Bei 23 Patient*innen (4,1 %) konnte kein Kontrastmittelübertritt detektiert werden. Bei 51 Patient*innen (9,0 %) wurde keine Kontrastmitteluntersuchung durchgeführt bzw. dokumentiert. Ein Vorhofseptumaneurysma wurde bei 203 Patient*innen (35,9 %) nachgewiesen.

Schlussfolgerungen: Ein PFO wird auch bei Patient*innen ≥ 60 Jahren mit ischämischem Schlaganfall mit einer relevanten Prävalenz nachgewiesen und ist häufig mit embolischen Infarktmustern assoziiert. Die vorliegenden Daten unterstreichen die potentielle klinische Bedeutung eines PFO auch in dieser Altersgruppe. Prospektive randomisierte Studien sind erforderlich, um den Nutzen spezifischer Therapiestrategien, insbesondere eines interventionellen PFO-Verschlusses, bei Patient*innen ≥ 60 Jahren zu evaluieren und evidenzbasierte Therapieempfehlungen abzuleiten.

DGN-WP-108

Das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) - ein Fallbericht

Sofia Schem[1], Zoran Vukovic[1], Till Illies[2], Joachim Röther[1]
[1]Asklepios Klinik Altona, Neurologie, Hamburg, Deutschland, [2]Asklepios Klinik Altona, Neuroradiologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom ist durch das Auftreten segmentaler Stenosen zerebraler Gefäße, welche nach drei Monaten vollständig rückläufig sind, charakterisiert. Klinisch kommt es zu episodisch auftretendem Donnerschlagkopfschmerz sowie teilweise zu neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer mit einem Häufigkeitsgipfel im mittleren Lebensalter (1). Als Auslöser werden, neben der idiopathischen Form, bei 50% der Erkrankten unter anderem die Einnahme vasoaktiver Substanzen sowie ein postpartales Auftreten beobachtet.
In der Folge kann es zu konvexalen subarachnoidalen Blutungen, ischämischen Schlaganfällen, intrazerebralen Blutungen und Hirnödemen kommen, welche sich in der zerebralen Bildgebung darstellen.
Es steht eine symptomatische Therapie mit Analgetika und Nimodipin im Vordergrund. Prognostisch zeigt sich zumeist ein monophasischer Verlauf mit Rückläufigkeit der Kopfschmerzen und Gefäßverengungen. In ca. 5% der Fälle kommt es zu schweren Verläufen (1,2).
Fallbeschreibung: Eine 55-jährige Patientin stellte sich mit seit einer Woche bestehenden, attackenartig auftretenden, starken Kopfschmerzen und akuter sensomotorischer Aphasie sowie hypertensiver Entgleisung vor. Es bestand ein kardiovaskuläres Risikoprofil.
Diagnostik: Eine initiale kraniale Computertomographie (cCT) mit Angiographie zeigte eine atypisch gelegene intrakranielle Blutung links parietal und eine sulkale Subarachnoidalblutung (SAB) links temporoparietal ohne Nachweis einer Gefäßmalformation. Bei Aufnahme auf die Stroke Unit zeigte sich klinisch die Aphasie und eine Hemianopsie nach rechts. Im kurzfristigen Verlauf nahm die Aphasie zu und die Patientin entwickelte eine rechtsseitige Hemiparese. Eine CT-Angiographie mit Perfusionsbildgebung zeigte Perfusionsminderungen im hinteren linken Mediastromgebiet und im Anteriorstromgebiet beidseits.
Therapie: In einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) stellten sich multifokale, vorrangig peripher gelegene Vasospasmen im Mediastromgebiet links und Anteriorstromgebiet beidseits dar, welche nach einer intraarteriellen Spasmolyse mit Gabe von kumulativ 4 mg Nimodipin rückläufig waren. Postinterventionell bot die Patientin kein fokal neurologisches Defizit. Es erfolgte eine orale Nimodipineinnahme für 14 Tage. In der transkraniellen Duplexsonographie zeigten sich Flussbeschleunigungen fast aller darstellbarer intrakranieller Arterien, welche im Verlauf vollständig rückläufig waren.
Eine erneute DSA 19 Tage nach Symptombeginn konnte keine Vasospasmen oder Gefäßmalformationen nachweisen, sodass sich der Verdacht auf ein RCVS bestätigte.
Zusammenfassung: Das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom ist eine reversible Gefäßerkrankung mit zumeist guter Prognose. Sie ist eine wichtige Differentialdiagnose neu aufgetretener Kopfschmerzen. Häufig zeigen sich radiologische Auffälligkeiten erst zeitverzögert zum Symptombeginn. Die Therapie ist aktuell symptomatisch, eine Besserung des neurologischen Outcomes, jenseits einer analgetischen Komponente, konnte durch die Gabe von Nimodipin bisher nicht nachgewiesen werden.

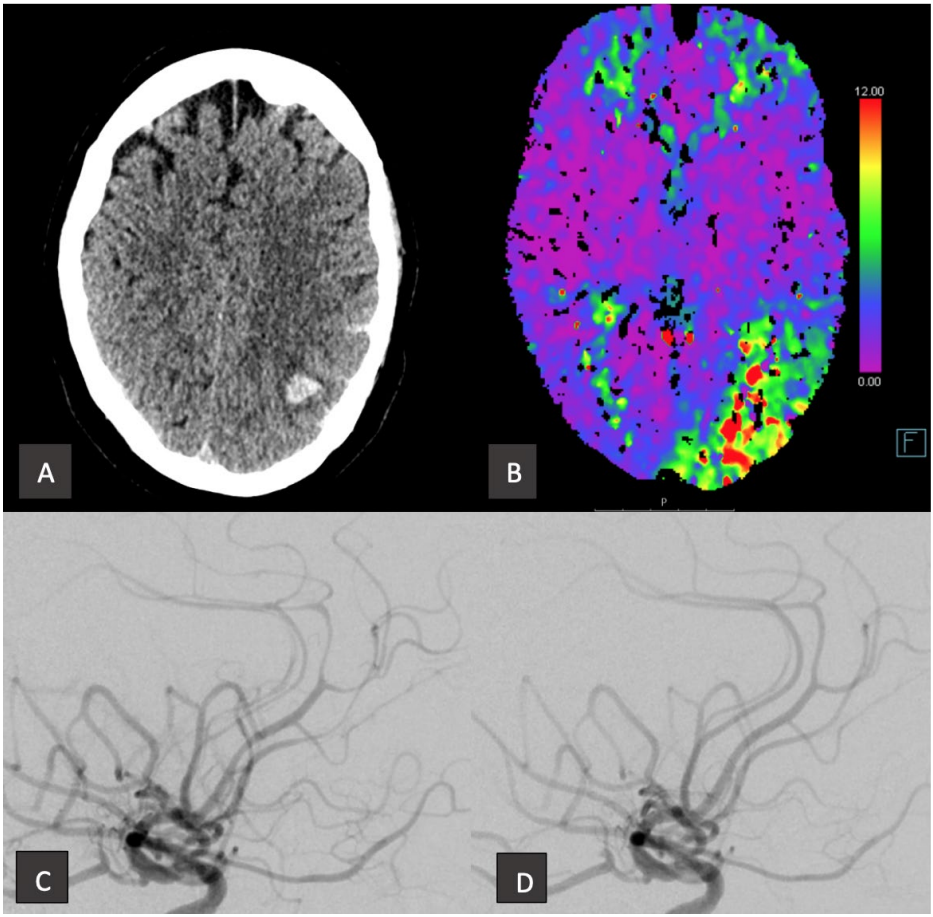


Abb. 1: cCT mit intraparenchymaler Blutung und SAB links parietal (A). CT-Perfusion (TMax) mit Perfusionsverzögerungen frontal beidseits und links parietal (B). DSA vor (C) und nach (D) intraarterieller Applikation von Nimodipin mit Rückläufigkeit der Gefäßstenosen.

Literaturverzeichnis:

1. Ducros A Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, The Lancet Neurology, Volume 11, Issue 10, 906 - 917
2. Binaghi E et al. Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom. Nervenarzt 95, 564–572 (2024)

DGN-WP-131

Trends in Stroke Care in Germany: Evidence from Hospital Quality Reports

Leoni Rolfes[1], Marc Pawlitzki[2], Heinrich J. Audebert[3], Michael Gliem[2], Stefanie Schreiber[4], Sven G. Meuth[1], Lars Masanneck[2]

[1]University Hospital of Muenster, Department of Neurology, Muenster, Germany, [2]University Hospital of Duesseldorf, Department of Neurology, Duesseldorf, Germany, [3]University Hospital Charité Berlin, Department of Neurology with Experimental Neurology, Berlin, Germany, [4]Otto von Guericke University, Medical Faculty, Department of Neurology, Magdeburg, Germany

Background: Intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical thrombectomy (MT) are key reperfusion therapies for acute ischemic stroke and have substantially improved patient outcomes. Over the past two decades, stroke care structures and endovascular treatment capacity in Germany have expanded. However, nationwide longitudinal evidence on the development of IVT and MT provision across hospitals remains limited.

Objectives: We analyze long-term changes in IVT, MT, provider participation, and access to care, based on machine-readable Federal Joint Committee (G-BA) hospital reports.

Question: What are the long-term trends in adoption, diffusion, and institutional participation of IVT and MT in German stroke care based on nationwide hospital data?

Methods: Machine-readable G-BA hospital quality report XML files (2008, 2010, and 2012–2024) were analyzed to examine longitudinal trends in IVT and MT (identified using OPS codes 8-020.8 and 8-836.80) among ischemic stroke cases (ICD-10-GM I63), with harmonized facility identifiers enabling consistent provider-level trend analysis.

Results: Across observed report years, institutions performing IVT increased from 507 to 652, while mechanical thrombectomy providers rose from 18 to 251. IVT use among ischemic stroke cases increased from 9.32% to 19.51%, and MT from 0.14% to 11.13%. Additionally, preliminary analyses indicate changes in treatment uptake and network structure over time, longitudinal developments of individual institutions, the current provider structure, and patterns at national, state, and county levels.

Conclusions: Stroke reperfusion therapy has expanded markedly in Germany over the past 15 years, with increasing treatment uptake and growing MT provider networks. These findings highlight the rapid diffusion of endovascular therapy and the continuing evolution of the national stroke care network. Longitudinal analysis of G-BA hospital quality reports may support health system planning and identify regional differences in access to advanced stroke treatment.

DGN-WP-201

Immer wieder links?!- 1 Fall, 3 Diagnosen

Ana Basiladze[1]
[1]*Klinikum Idar-Oberstein, Idar-Oberstein, Deutschland*

Hintergrund: Rezidivierende, temporäre, scheinbar ähnlich verlaufende neurologische Defizite stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Insbesondere dann, wenn wiederkehrende Symptome wiederholt dieselbe Körperseite betreffen. Ein einzelner klinischer Fall kann dabei mehrere differenzialdiagnostische Möglichkeiten umfassen, beispielsweise vaskuläre, entzündliche oder funktionelle Ursachen. Der vorliegende Fall verdeutlicht, wie wichtig eine breite differenzialdiagnostische Betrachtung ist, wenn rezidivierende neurologische Symptome auftreten und zunächst keine eindeutige Ursache identifiziert werden kann.
Fallbericht: Herr J., 66 Jahre alt, stellte sich erstmals im Jahr 2024 mit linksseitiger sensomotorischer Hemiparese und Anarthrie vor. Die Symptomatik habe etwa eine Minute angedauert. Während dieses Ereignisses habe der Patient mit der linken Körperhälfte ‚gezittert'. Auf Ansprache habe er reagiert und Blickkontakt gehalten, jedoch nicht sprechen können. Das Geschehen habe er vollständig wahrgenommen; eine Erinnerungslücke bestand nicht. Keine Kopfschmerzen. Die vaskuläre Diagnostik auf der Stroke Unit umfasste ein unauffälliges cCT (cMRT wurde seitens des Patienten nicht gewünscht), eine Duplex-Sonographie und ein TEE bei 2023 implantierter biologischer Aortenklappenprothese. Die Klappe wurde als leicht sklerosiert beschrieben, ohne Vegetationen und ohne Stenose. Laborchemisch keine Entzündungszeichen. Bei dem Patienten war bereits ein permanentes Vorhofflimmern bekannt, er war zum Zeitpunkt des Ereignisses mit Rivaroxaban 20 mg täglich antikoaguliert. Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) wurde vermutet, eine ergänzende EEG-Diagnostik zeigte einen unauffälligen Befund. Im Mai 2025 erfolgte die zweite neurologische Vorstellung mit erneut auftretender linksseitiger einminütiger Parese mit‚Verkrampfung', zusätzlich aphasischer Sprachstörung ohne Sensibilitätsbeteiligung und ohne Bewusstseinsstörung. Ein Unterschied zwischen den beiden oben genannten Ereignissen wird subjektiv negiert. Diagnostik: cCT, cMRT, Sonographie der hirnversorgenden Gefäßen und TTE – wiederum ohne pathologische Befunde. Das EEG zeigte ebenfalls keine Auffälligkeiten. Aufgrund der ähnlich/gleich verlaufenden neurologischen Ereignisse wurde unter der Verdachtsdiagnose eines einfach fokalen Anfalls im Rahmen einer fokalen Epilepsie eine anfallssupprimierende Therapie mit Levetiracetam (1 g täglich) begonnen. Im Dezember 2025 zeigte sich bei einer dritten Vorstellung erneut eine linksseitige, diesmal vorwiegend sensorische 30-minütige Störung ohne Parese/ Konvulsionen/ Bewusstseinseinschränkung. Das cMRT zeigte embolisch anmutende kortikale Diffusionsminderungen im linken Gyrus praecentralis, links okzipital, rechts temporal, rechts parietal und links cerebellär. Das TEE ergab jetzt den Befund einer Endokarditis, es zeigte sich an der Prothese eine ca. 19 × 11 mm messende, überwiegend echoreiche, rundliche, flottierende Struktur im Sinne einer Vegetation; das Gesamtbild war hochgradig mit einer Prothesenendokarditis vereinbar. Das CRP zeigte sich mit 3,5 mg/dl leicht erhöht, die BSG lag nach 1 Stunde mit bei 12 mm nW. In den Blutkulturen zeigten sich grampositive, anaerobe Stäbchen (*Schaalia odontolytica*). Der Patient wurde kardiochirurgischerseits zum (erfolgreichen) Aortenklappenersatz übernommen.
Diskussion: Der Fall illustriert, dass rezidivierende, einseitige neurologische Ereignisse sowohl iktual als auch vaskulär bedingt sein können. Die ersten beiden, völlig identisch verlaufenden Ereignisse könnten retrospektiv auf iktuale Ereignisse i.S. von einfach fokalen Anfälle zurückführbar sein. Erst das dritte Ereignis zeigte einen eindeutig embolischen Schlaganfall, ausgelöst durch eine Endokarditis der biologischen Aortenklappenprothese.
Dieser Verlauf verdeutlicht die Notwendigkeit, bei wiederkehrenden neurologischen Symptomen verschiedene Ätiologien parallel zu berücksichtigen. Key message: Bei wiederkehrenden verlaufenden Symptomen ist erhöhte Wachsamkeit angesagt, ob es sich um tatsächlich ‚idem' verlaufende oder nur ‚ähnlich' verlaufende Episoden handelt.

DGN-WP-212

Netzwerkeffekte fokaler Schlaganfall-Läsionen: Lesion Network Mapping bleibt valide

Max Wawrzyniak[1], Tim Ritter[1], Julian Klingbeil[1,2], Gordian Prasse[3], Dorothee Saur[1], Anika Stockert[1]
[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland, [3]Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Konnektombasierte Verfahren wie das Lesion Network Mapping (LNM) ermöglichen die Untersuchung von Netzwerkeffekten fokaler Hirnläsionen. Insbesondere bei Schlaganfallpatient:innen können so aus der Abbildung des Läsionsortes in der Routinebildgebung und klinischen Zielsymptomen funktionelle Netzwerke identifiziert werden, die über die lokale Schädigung hinaus zu neurologischen Defiziten beitragen. Eine aktuelle Studie (van den Heuvel et al., Nat Neurosci, 2026) stellte jedoch die Validität dieses Ansatzes in Frage und argumentierte, dass beobachtete Muster symptomunabhängig überwiegend durch das zugrunde liegende normative Konnektom erklärbar seien. Dies würde eine bedeutende Limitation der Anwendbarkeit und Interpretierbarkeit des LNM für die Beschreibung von Netzwerkerkrankungen in der Neurologie bedeuten.
Ziele: Ziel der Arbeit war es, das Ausmaß und die Ursachen einer potenziellen räumlichen Verzerrung im LNM systematisch zu untersuchen. Im Gegensatz zur Vorarbeit sollten inferentielle statistische Verfahren angewendet und nicht allein Assoziationsmuster verglichen werden.
Fragestellung:
(1) Treten räumliche Verzerrungen in LNM-Analysen reproduzierbar über verschiedene klinische Kohorten hinweg auf?
(2) Lassen sich diese Verzerrungen durch grundlegende Eigenschaften des normativen Konnektoms erklären?
(3) Sind klinisch relevante Netzwerke bevorzugt in Bereichen mit erhöhter Anfälligkeit für räumliche Verzerrungen lokalisiert?
Methoden: Analysiert wurden drei unabhängige Schlaganfallkohorten. Alle Kohorten enthielten sowohl Patient:innen mit als auch ohne Zielsymptom (Anosognosie für Hemiparese, thalamische Aphasie, post-stroke Epilepsie; n = 49/101/200). Für jede Läsion wurde ein funktionelles Konnektivitätsprofil auf Basis von Resting-State fMRT-Daten 98 gesunder Proband:innen aus dem Human Connectome Project berechnet („Lesion Network"). Anschließend wurden mithilfe von jeweils 4.000.000 zufälligen Permutationen der Verhaltensdaten räumliche Karten der oberen 5 % der permutativen Nullverteilung des Symptomeffekts berechnet, um räumliche Verzerrung abzubilden. Es wurde dann geprüft, (1) ob diese Karten zwischen den drei Kohorten vergleichbar sind, (2) ob die Verzerrung systematisch durch dominante Komponenten des normativen Konnektoms (repräsentiert durch die ersten 10 Hauptkomponenten) erklärbar ist, und (3) ob echte symptomassoziierte Effekte bevorzugt in Regionen mit starker Verzerrung auftreten.
Ergebnisse: Die identifizierten Muster räumlicher Verzerrung unterschieden sich deutlich zwischen den drei Kohorten und zeigten nur eine minimale Übereinstimmung (R^2 = 0,4–0,8 %). Dies spricht gegen das Vorliegen eines generellen, methodenimmanenten Verzerrungsmusters. Auch konnten grundlegende Eigenschaften des normativen Konnektoms die beobachteten Muster nicht systematisch erklären. Klinisch relevante Netzwerke traten zudem nicht gehäuft in Regionen mit erhöhter Verzerrungsanfälligkeit auf.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse widerlegen die Annahme, dass LNM-Befunde primär durch räumliche Verzerrungen durch das normative Konnektom determiniert werden. Bei Einbeziehung geeigneter Kontrollgruppen und inferentieller statistischer Verfahren liefert LNM belastbare und klinisch interpretierbare Aussagen über Netzwerkeffekte fokaler Hirnläsionen. Damit stellt LNM weiterhin ein valides Instrument zur Untersuchung von Netzwerkeffekten durch Schlaganfall dar und ermöglicht die gezielte Identifikation klinisch relevanter Hirnnetzwerke.

DGN-WP-238

Borrelien-assoziierte Vaskulitis als Ursache eines Schlaganfalls bei einem 30-jährigen Patienten

Aleksandar Jovanovski[1], Ibrahim Farhood[1], Janek Nagel[1], Lena Will[2], Ilka Kleffner[1], Sabine Seidel[1], Corinna Seliger-Behme[1]

[1]Knappschaft-Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]Knappschaft-Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Lyme-Borreliose ist eine durch Zecken übertragene Infektionskrankheit, die durch das Bakterium Borrelia burgdorferi verursacht wird. Das häufigste und erste Symptom ist das klassische Erythema migrans. Darüber hinaus können im Rahmen der sogenannten Lyme-Neuroborreliose neurologische Komplikationen wie Meningoradikulitis, Fazialisparese und sogar zerebrovaskuläre Komplikationen auftreten.
Wir berichten hier über den Fall eines 30-jährigen Patienten mit ischämischen Läsionen im Versorgungsgebiet der rechten Arteria cerebri media und der rechten Arteria cerebri posterior infolge einer mit Neuroborreliose assoziierten Vaskulitis. Dieser Fall unterstreicht die Bedeutung möglicher infektiöser Ursachen für zerebrovaskuläre Ereignisse bei jungen Menschen.
Fallbeschreibung: Ein 30-jähriger Patient stellte sich aufgrund seit fünf Tagen bestehender rechtsseitiger temporo-okzipitaler Kopfschmerzen, Hypästhesien im Gesicht und an den Unterarmen, Sprachstörungen sowie subjektiver Verwirrung in der Notaufnahme unserer Klinik vor. Die in der Notaufnahme durchgeführte Computertomographie des Schädels zeigte eine hypodense Läsion im rechten Parietallappen. Die kurz darauf durchgeführte Magnetresonanztomographie (MRT) wies eine Diffusionsrestriktion in der kortikalen Subregion der rechten Arteria cerebri und der rechten Arteria posterior nach. Die Liquoranalyse ergab eine Pleozytose mit 77 Zellen pro Mikroliter sowie eine intrathekale Synthese von Borrelien-spezifischem IgM und IgG. CXCL13 und Antikörper gegen neuronale Intermediärfilamente waren ebenfalls erhöht. Die digitale Subtraktionsangiographie zeigte Kaliberunregelmäßigkeiten der Blutgefäße, die für eine Vaskulitis sprachen. Der Patient wurde 14 Tage lang mit dem intravenösen Antibiotikum Ceftriaxon behandelt, woraufhin sich sein klinischer Zustand rasch besserte. Eine Kontroll-MRT des Neurokraniums nach vier Wochen zeigte die vollständige Rückbildung der Diffusionsrestriktion. Die Pleozytose im wiederholten Lumbalpunktat ging zurück, und der serologische Befund für Borreliose blieb positiv.
Schlussfolgerung: Zerebrovaskuläre Ereignisse bei jungen Patienten sind selten und erfordern die Abklärung einer möglichen infektiösen Ursache, wie z. B. einer Lyme-Neuroborreliose. Der Neurotropismus von Borrelia burgdorferi hängt von verschiedenen Faktoren ab, hauptsächlich von den OspC-Genotypen A, B, I und K. Der frühzeitige Verdacht auf eine infektiöse Ätiologie sowie eine frühzeitige Magnetresonanztomographie und Lumbalpunktion bei jungen Patienten mit unklaren zerebrovaskulären Ereignissen ermöglichen eine frühzeitige Diagnosestellung, eine adäquate Therapie und somit eine Heilung ohne Folgeschäden. Eine Lyme-Neuroborreliose sollte stets in Betracht gezogen werden, wenn keine vaskulären Risikofaktoren vorliegen.

DGN-WP-252

Flussvolumen und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Holger Schmidt[1,2,3], Maximilian Bennet D'arcy[1], Sebastian Philipp[4]
[1]Riga Stradins Universität, Riga, Zweigstelle Stade, 1007 Riga, Latvia, [2]Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, 37075 Göttingen, Deutschland, [3]Elbe Klinikum Stade, Abteilung für Neurologie, Stade, Deutschland, [4]Elbe Kliniken Stade, Klinik für Kardiologie und Intensivmedizin, Steade, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen einer kardiovaskulären Abklärung liegen Ergebnissen der Duplexsonografie, nicht aber der Echokardiografie oft schneller vor.
Ziel: Gleichung, die Rückschlüsse aus dem Flussvolumen auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erlaubt.
Fragestellung: Korreliert das Flussvolumen in den Aa. carotides communes (ACC) trotz der zerebralen Autoregulation mit mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) oder anderen Duplex-Parametern?
Methoden: Retrospektive Analyse eines Datensätzen von N = 430 (w/m = 194/236) Patienten eines Routine-Datensatzes. Korrelationen der EF (transthorakale Echokardiografie, TTE) mit Duplexsonografie, Flussvolumenmessung der ACC, Intima-Media-Dicke (IMD), systolische, enddiastolischen Geschwindigkeiten (PSV / EDV).
Ergebnisse: Die EF korrelierte signifikant mit Alter und Flussgeschwindigkeiten, nicht jedoch mit FV, IMD oder RI. Die Korrelationskoeffizienten (Spearman's rho) und Effektstärken (Fishers z-Wert) signifikanter Korrelationen waren alle kleiner als 0.5, so dass nur schwache Zusammenhänge vorliegen dürften.
Schlussfolgerungen: Eine zuverlässige Vorhersage der EF über das FV ist nicht möglich. Wir nehmen als wahrscheinlichen Grund an, dass die physiologische Autoregulation, die für die Luxusperfusion des Gehirns sorgt, das FV in den CCAs stabilisiert, auch wenn die EF sinkt. Das FV wird damit über ein weites Spektrum der Herzleistungsfähigkeit aufrecht erhalten, auch bei älteren Patienten.

DGN-WP-261

Multimodale Integrationsprozesse nach Schlaganfall und transitorisch ischämischer Attacke (TIA) im Vergleich zu multimodaler Integration in gesunden Kontrollen

Laura Möde[1], Lisa Rohde[1], Anna Borgolte[1], Gregor R. Szycik[1], Hans Worthmann[2], Johannes Teller[2]
[1]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Hannover, Deutschland, [2]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Multisensorische Integrationsprozesse ermöglichen die effiziente und präzise Verarbeitung von Umweltreizen zu einem kohärenten Wahrnehmungserleben. Sie bilden die Grundlage für höhere kognitive Funktionen. Frühere Untersuchungen deuten darauf hin, dass in der subakuten und chronischen Phase nach Schlaganfall Defizite der multisensorischen Integration bestehen, die mit funktionellen Einschränkungen assoziiert sein können. Unzureichend untersucht ist bislang, ob entsprechende Beeinträchtigungen bereits in der akuten Phase auftreten und in welchem Zusammenhang diese mit strukturellen Läsionen und kognitiven Dysfunktionen stehen. Die systematische Untersuchung dieser Prozesse in der Akutphase kann wesentlich zum Verständnis kognitiver Veränderungen nach Schlaganfall beitragen und potenzielle Ansatzpunkte für frühzeitige Rehabilitationsstrategien bieten.
Ziele: Erfassung und Charakterisierung multisensorischer Integrationsdefizite in der Akutphase nach einem Schlaganfall oder einer Transitorisch Ischämischen Attacke (TIA). Feststellung möglicher Zusammenhänge der Defizite mit Läsionslokalisation und kognitiven Fähigkeiten.
Fragestellung: Welche Veränderungen der multisensorischen Integration liegen in der akuten Phase eines Schlaganfalls vor und mit welchen strukturellen Läsionen sowie kognitiven Defiziten sind diese assoziiert?

Methoden: In einer prospektiven, klinischen Querschnittsstudie werden insgesamt 69 Teilnehmende untersucht: jeweils 23 Patient:innen mit akutem ischämischem Schlaganfall (Thalamus-, Media- oder Posteriorinfarkt), 23 Patient:innen nach TIA sowie 23 alters- und geschlechtsangepasste Kontrollpersonen. Die Untersuchungen erfolgen im Akutstadium, 2–4 Tage nach dem Indexereignis. Die multisensorische Integration wird mithilfe psychophysischer Paradigmen („Simultaneity Judgement Task", „Double Flash Illusion Task") erfasst, ergänzt durch die Berechnung des audiovisuellen Integrationsfensters als quantitativem Maß multisensorischer Effizienz. Zusätzlich werden die kognitive Leistungsfähigkeit (Montreal Cognitive Assessment – MoCA, Oxford Cognitive Screen – OCS), delirrelevante Parameter (3D-Confusion Assessment Method – 3D-CAM) sowie klinische und radiologische Variablen (u.a. Infarktlokalisation, mikroangiopatische Schädigung, vaskuläre Risikofaktoren) erhoben. Die statistische Analyse erfolgt mittels Varianzanalysen (ANOVA/ANCOVA) zur Identifikation gruppenspezifischer Unterschiede und Interaktionen zwischen multisensorischer Integration, kognitiver Leistung und Läsionsmerkmalen.

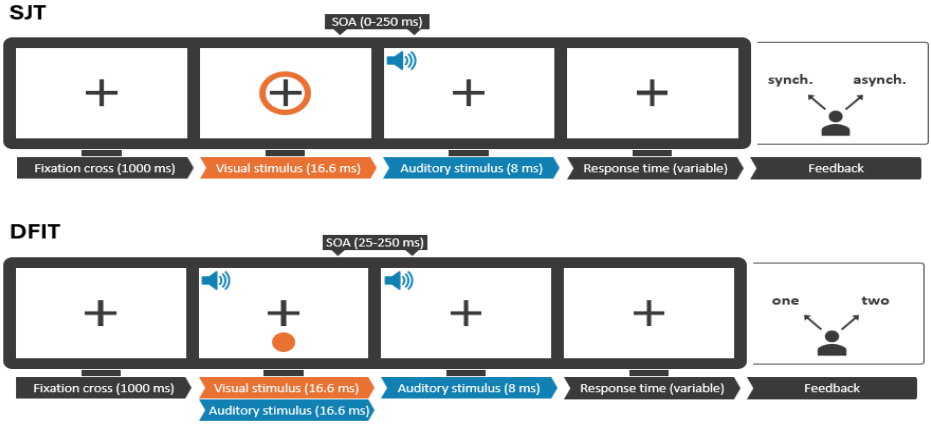


*Abb. 1. Schematische Darstellung der verwendeten Paradigmen. Im Simultaneity Judgement Task (SJT) beurteilen die Teilnehmenden, ob ein audiovisuelles Stimuluspaar simultan oder zeitlich versetzt präsentiert wurde. Im Double Flash Illusion Task (DFIT) geben die Proband*innen an, ob sie einen oder zwei Lichtblitze wahrgenommen haben. In beiden Paradigmen wird die Stimulus Onset Asynchrony (SOA) variiert.*

Ergebnisse: Bislang konnten 35 Personen erfolgreich rekrutiert werden (15 Schlaganfall Patient:innen, 8 TIA Patient:innen, 12 Gesunde; 37.14 % weiblich; mittleres Alter 59,7 ± SD 6,3 Jahre). Die Untersuchungen der psychophysischen Paradigmen konnten in der akuten Phase komplikationsfrei durchgeführt werden und zeigten eine gute Machbarkeit des experimentellen Designs. Die vollständige Datenerhebung wird planmäßig bis August 2026 abgeschlossen sein, sodass die Ergebnisse der Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen im Rahmen der DGN 2026 vorgestellt werden können. Neben deskriptiven Analysen werden insbesondere Unterschiede im zeitlichen Integrationsfenster zwischen Schlaganfall-, TIA- und Kontrollgruppe dargestellt.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie ermöglicht erstmals eine systematische Charakterisierung multisensorischer Integrationsprozesse in der akuten Phase nach Schlaganfall und TIA. Durch die Kombination psychophysischer, kognitiver und bildgebender Verfahren sollen multisensorische Defizite identifiziert werden. Die Ergebnisse werden neue Einblicke in die frühen pathophysiologischen Veränderungen nach Schlaganfall liefern und können Grundlage für die Entwicklung gezielter diagnostischer und rehabilitativer Interventionen in der Akutphase sein.

DGN-WP-262

Cortical Damage Accounts for the Apparent Seizure Control Network Reported for Post-Stroke Epilepsy

Max Wawrzyniak[1], Tim Ritter[1], Caroline Stephan[1], Julian Klingbeil[2], Cindy Richter[3], Joseph Claßen[1], Dorothee Saur[1], Anika Stockert[1]

[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland, [3]Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland

Background: Post-stroke epilepsy (PSE) affects approximately 2.5–8% of stroke survivors and is a major long-term complication associated with rehospitalization and reduced quality of life. Consequently, identifying patients at risk for PSE is a clinical priority. While cortical damage is a well-established determinant of post-stroke epileptogenesis, recent studies using lesion network mapping (LNM) have proposed that PSE risk is fundamentally driven by functional connectivity to a subcortical network. Specifically, lesions in regions whose activity is intrinsically anticorrelated with the basal ganglia and cerebellum were linked to higher PSE risk. Because this finding is set to serve as the rationale for an emerging generation of neuromodulation trials, rigorously scrutinizing its mechanistic basis is essential.

Thus far, it has been interpreted as the disruption of a subcortical "seizure-control" network in PSE, despite mechanistically counterintuitive implications. A more parsimonious alternative is that this network reflects a spatial confound inherent to lesional case-control studies. Specifically, highly epileptogenic cortical lesions are systematically underrepresented in non-epilepsy control groups, which are correspondingly enriched for deep, non-epileptogenic subcortical lesions. Because the cerebral cortex and subcortical structures possess fundamentally distinct normative connectivity profiles, group comparisons in this setting pose the risk of contrasting divergent baseline functional architectures rather than isolating a genuine, epilepsy-specific network.

Objectives: To determine whether the previously reported seizure control network for post-stroke epilepsy reflects a PSE-specific network or is a consequence of the differential normative connectivity of cortical versus subcortical lesions in the normative connectome.

Question: Does connectivity to the basal ganglia and cerebellum represent an actionable determinant of PSE risk, or is PSE sufficiently accounted for by cortical damage?

Methods: We investigated a large cohort (N=203) of consecutive stroke patients followed prospectively for PSE at ≥2 years. We used LNM to replicate the previously reported subcortical network and developed a linear back-projection method to attribute group-level effects to individual lesion's contributions. We then tested whether the network finding persists after stratification by lesion location, modelled the expected network under the null hypothesis in two cohorts, and compared the incremental predictive value of network connectivity against cortical lesion damage using logistic regression.

Results: Back-projection showed positive contributions from subcortical control lesions and attenuating contributions from cortical control lesions, consistent with a lesion-distribution confound rather than a specific epilepsy network. There was no significant PSE-related network after stratification or covarying by lesion location. Null model simulations demonstrated that a qualitatively similar contrast emerges from cortical lesion distributions alone. Logistic regression showed that network connectivity provided comparable predictive utility for PSE and cortical lesion damage.

Conclusions: The finding of a seizure control network in PSE is biased by the distinct connectivity profiles of cortical versus subcortical lesions rather than being PSE-specific. These results caution against direct clinical translation of this network for prognostic or therapeutic purposes without further mechanistic validation. Additionally, whenever lesion distributions vary in LNM, back-projection may help identify potential spatial confounds.

DGN-WP-266

Prospektive Erhebung von Spastik 3 Monate nach Schlaganfall in der universitären Versorgungsrealität 2025

Katharina Kienitz[1], Fabienne Grolig[1], Nils-Ole Gloyer[2], Mathias Gelderblom[1], Ines Sophie Schädlich[1]
[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die verfügbaren Daten zur Prävalenz von Spastik nach Schlaganfall stammen überwiegend aus der Zeit vor der flächendeckenden Einführung der mechanischen Thrombektomie bei Großgefäßverschlüssen. Trotz erfolgreicher Rekanalisation bleibt bei einem relevanten Anteil der behandelten Patient:innen eine persistierende Parese bestehen, die das Risiko für die Entwicklung von Spastik erhöht. Daher sind die frühzeitige und niederschwellige Erkennung sowie leitliniengerechte Behandlung von Spastik im ambulanten Sektor weiterhin von großer Bedeutung.
Ziel/Fragestellung: Ziel dieser Studie war die prospektive Erhebung der Prävalenz von Spastik drei Monate nach Schlaganfall in einem repräsentativen Patientenkollektiv einer überregionalen universitären Stroke Unit über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr mittels Telefoninterviews und klinischer Visiten.
Methoden: Zwischen dem 01.01.2025 und dem 31.12.2025 wurden alle Patient:innen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit Arm- und/oder Beinparese zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Stroke Unit gescreent. Eine Parese wurde als ≥ 1 Punkt auf der entsprechenden Subskala der NIH Stroke Scale (NIHSS) definiert. Nach schriftlicher Einwilligung wurden die Patient:innen prospektiv eingeschlossen. 90 Tage nach dem Indexereignis erfolgte ein strukturiertes Telefoninterview zur Erfassung etablierter Indikatoren für Spastizität (motorische Einschränkungen, Hilfsmittelbedarf, Schmerzen). Bei auffälligen Befunden wurde die Verdachtsdiagnose einer Spastik gestellt und eine ambulante klinische Untersuchung zur Bestätigung angeboten.
Ergebnisse: Von 195 Patient:innen mit Parese bei Aufnahme auf die Stroke Unit wurden 123 in die Studie eingeschlossen (mittleres Alter 71,7 Jahre; 53,7 % Frauen; 87,8 % ischämische Schlaganfälle). Eine rekanalisierende Akuttherapie (intravenöse Lysetherapie und/oder mechanische Thrombektomie) erhielten 36,6 % der Patient:innen. Der mediane NIHSS bei Aufnahme betrug 9 Punkte (IQR 5-13), der mediane modified Rankin Scale bei Entlassung 4 (IQR 2-4). Nach drei Monaten konnte bei 82 der 123 Patient:innen (66,7 %) ein Telefoninterview durchgeführt werden. Bei 53 von 82 (64,6 %) ergab sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Spastik. Diese Patient:innen wiesen bei Aufnahme einen signifikant höheren Gesamt-NIHSS auf als Patient:innen ohne Verdacht auf Spastik (Median 10 vs. 6; p = 0,03).
Von den 53 Patient:innen mit Verdacht auf Spastik lehnten 26 (49,1 %) eine ambulante Vorstellung ab, überwiegend aus logistischen Gründen (85,2 %). Insgesamt stellten sich 27 Patient:innen zur klinischen Untersuchung vor, bei 24 der 27 (88,9 %) wurde das Vorliegen eines spastischen Syndroms bestätigt. Das häufigste Muster war der Spitzfuß (n = 12). Eine isolierte Spastik von Arm oder Bein lag bei 14 Patient:innen vor, eine kombinierte Spastik bei 10. Bei 17 der 24 Patient:innen erfolgte eine Therapie mit Botulinumneurotoxin A.
Schlussfolgerung: Trotz moderner rekanalisierender Therapien war Spastik mit einer Prävalenz von über 60 % in der vorliegenden Kohorte eine häufige und funktionell relevante Schlaganfallfolge. Strukturierte telefonische Nachsorge ermöglicht die frühzeitige Identifikation betroffener Patient:innen und verbessert den Zugang zu leitliniengerechter Therapie.

DGN-WP-274

Management einer paradoxen Gasemboliemie mit bihemisphärischen kortikalen ischämischen Infarkten sowie epileptischem Frühanfall nach Paradontosebehandlung

Georg Haber[1,2], Andrea Fürst[3], Holger Schöppenthau[4], Caroline Ottomeyer[1], Steffen Herdtle[2], Christian L. Seifert[3]
[1]Krankenhaus Agatharied, Neurologie, Hausham, Deutschland, [2]Krankenhaus Agatharied, Zentrale Notaufnahme, Hausham, Deutschland, [3]BG Unfallklinik Murnau, Neurologie, Murnau, Deutschland, [4]BG Unfallklinik Murnau, Druckkammerzentrum, Murnau, Deutschland

Hintergrund: Paradoxe Gasembolien stellen eine seltene Ursache ischämischer Schlaganfälle dar und sind häufig mit einem kardialen Rechts-Links-Shunt wie einem persistierenden Foramen ovale (PFO) assoziiert. Zahnärztliche Eingriffe unter Einsatz von Druckluftsystemen sind als seltene Ursache vereinzelt in der Literatur beschrieben.
Fallbericht: Eine 69-jährige Frau mit kürzlich durchgeführtem Langstreckenflug unterzog sich einer zahnärztlichen Parodontosebehandlung. Im Rahmen der Therapie wurde ein Lokalanästhetikum (Articain mit Epinephrin) appliziert und die Zahnfleischtaschen mittels Pulverstrahlgerät („Air-Flow") gespült. Während des Eingriffs entwickelte die Patientin einen 11-minütigen generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfall, gefolgt von einer linksseitigen Hemiparese.
Die Patientin wurde ins Krankenhaus transferriert, die initiale kraniale Computertomographie mit Angiographie zeigte ein ausgeprägtes Emphysem im Oberkieferbereich sowie Gasbläschen im Bereich des Sinus cavernosus. Kernspintomographisch stellten sich akute bihemisphärische kortikale ischämische Infarkte in der DWI-Sequenz ohne FLAIR Korrelat dar. Unter der Annahme von cerebralen Gasembolien wurde bewusst aufgrund fehlender Wirksamkeit auf eine systemische Thrombolyse verzichtet und akut zur hyperbaren Sauerstofftherapie verlegt. Eine transösophageale Echokardiographie zeigte ein zuvor nicht bekanntes PFO, was die Diagnose einer paradoxen Gasembolie erhärtete. Die Patientin wurde mit sehr gutem Benefit insgesamt vier Mal mittels hyperbarer Sauerstofftherapie in der Druckkammer behandelt. Bei Entlassung bestand lediglich eine milde Einschränkung der Feinmotorik in der linken oberen Extremität.
Schlussfolgerungen: Paradoxe Gasembolien sollten bei Patienten mit akuten neurologischen Defiziten nach zahnärztlichen Eingriffen unter Verwendung eines Pulverstrahlgeräts, insbesondere bei bekannter oder vermuteter Rechts-Links-Shunt-Situation, berücksichtigt werden. Eine frühe Bildgebung, kardiale Abklärung und die unverzügliche bzw. schnellstmögliche hyperbare Sauerstofftherapie sind die entscheidenden Parameter für eine günstige Prognose.

DGN-WP-308

Sekundärverlegung von Patienten mit akutem Schlaganfall zur endovaskulären Thrombektomie – Einfluss auf eine ärztliche Transportbegleitung und Häufigkeit von Transportkomplikationen

Katharina Kortmann[1], Tobias Hofmann[2], Stefanie Schreiber[1], Michael Görtler[1]
[1]Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Magdeburg, Zentrale Notaufnahme, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Der Schlaganfall wird in dem zur Kategorisierung von Notfällen oft herangezogenen NACA-Score mit „5 (akute Lebensgefahr)" bewertet, was die Forderung eines Transports in Reanimationsbereitschaft nach sich zieht. Sekundärverlegungen aus der Notaufnahme eines regionalen Krankenhauses zur endovaskulären Thrombektomie in ein Schlaganfallzentrum finden daher regelmäßig in einem medizinischen Grenzbereich statt, da weder in dem die Verlegung initiierenden regionalen Krankenhaus noch in dem den Transport durchführenden regional organisierten Rettungsdienst ärztliches Personal dafür eingeplant ist.
Ziele: Beurteilung der die Entscheidung zur Verlegungsart beeinflussenden Faktoren sowie der Frequenz und Art von unvorhergesehenen klinischen Komplikationen im Rahmen der Verlegung.
Fragestellung: Welche Prädiktoren waren mit einer Arztbegleitung assoziiert? Welche Komplikationen traten während der Verlegung auf und welche Prädiktoren machten diese wahrscheinlich?
Methoden: Im Zeitraum von 08/2010 bis 07/2024 wurden die Notaufnahme- und Verlegungs-Protokolle von 719 Sekundärverlegungen aus regionalen Kliniken des „Telemedical Acute Stroke Care Sachsen-Anhalt"- (TASC-SAN-)Netzwerks in das Schlaganfallzentrum des Universitätsklinikums Magdeburg retrospektiv ausgewertet und dem standardisierten Schlaganfallregisterdatensatz dieser Patienten hinzugefügt.
Ergebnisse: Von den 719 Transporten (mittleres Patientenalter 71,4 ± 11,8 Jahre; 49,5% Männer) wurden 50,3% ohne Arztbegleitung, 10,0 % mit ärztlicher Begleitung durch das verlegende Krankenhaus, 20,7 % mit notärztlicher Begleitung bodengebunden und 18,9 % luftgebunden durchgeführt. Mit einer Arztbegleitung assoziierte Faktoren – unabhängig von der Atmung (spontan/beatmet) – waren ein jüngeres Patientenalter (adjustierte Odds Ratio [aOR] pro Jahr 0,981; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,968-0,995), eine begonnene/stattgefundene intravenöse Thrombolyse [IVT] (aOR 2,561; KI 1,846-3,555), ein Vorhofflimmern im EKG (aOR 2,098; KI 1,293-3,406) und jede Form einer Bewusstseinsstörung (Somnolenz: aOR 1,679; KI 1,157-2,436. Sopor: aOR 3,676; KI 1,295-10,434. Koma: aOR 14,722; KI 5,028-43,100), nicht jedoch Herzfrequenz, Blutdruck, Übelkeit/Erbrechen, psychopathologische Auffälligkeiten, ein Herdblick, eine Anisokorie und der NIHSS Score.
Medizinische Komplikationen traten bei 10 Transporten (1,4 %) auf: 6 progrediente/neue Bewusstseinsstörungen (davon 2 Immediatanfall-induziert), die zweimal zu einer Intubation während des Transports führten; 3 IVT-assoziiert (0,8 %) (Paravasat, allergische Reaktion, asymptomatische kortikale SAB); einmal Hypersalivation mit Notwendigkeit des Absaugens. Keine der untersuchten Variablen war prädiktiv für eine während des Transports eintretende Bewusstseinsstörung. In 9 Fällen (1,3 %) wurden herzfrequenzmodulierende, in 58 Fällen (8,1 %) blutdruckmodulierende und in 15 Fällen (2,1 %) antiemetische Medikamente während des Transports gegeben. Eine entsprechend pathologische oder bereits im externen Krankenhaus behandelte Herzfrequenz (OR, 1,048; KI 1,003-1,094), Blutdruck (OR, 1,089; KI 1,028-1,154) und Nausae/Emesis (OR, 1,490; KI, 1,075-2,066) waren mit diesen Medikamentengaben assoziiert.
Schlussfolgerungen: Medizinische Komplikationen treten bei der Sekundärverlegung akuter Schlaganfallpatienten zur endovaskulären Thrombektomie sehr selten auf. Prädiktoren dafür konnten wir nicht ermitteln, auch nicht unter den Variablen, die mit einer Arztbegleitung des Verlegungstransports assoziiert sind.

DGN-WP-341

Multiple cerebrale Ischämien, Klappenvitium und Hautveränderungen: Sneddon-Syndrom als seltene Differentialdiagnose cerebraler Ischämien bei jungen Frauen

Jenny Weil[1], Karla Erffmeier[1], Lena Habermehl[1], Annette Janzen[1], Anja Gerstner[1]
[1]*Philipps-Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland*

Hintergrund: Schlaganfälle im jungen Alter sind vergleichsweise selten, jedoch häufig mit Vaskulitiden, Gerinnungsstörungen oder anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Hierzu zählt auch das Sneddon-Syndrom, welches besonders junge Frauen betrifft.
Fallbericht: Eine 44-jährige Patientin wurde aufgrund eines Sturzes mit anschließender Somnolenz, psychomotorischer Verlangsamung und Doppelbildern vorstellig. In der neurologischen Untersuchung zeigte sich initial eine N. oculomotorius-Parese links sowie eine Extremitätenataxie rechts. In der multimodalen CT-Bildgebung stellte sich ein Verschluss der Arteria cerebelli superior rechts mit entsprechendem Perfusionsdefizit dar. Nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgte eine systemische Lysetherapie mit 25 mg Tenecteplase.
In der Vorgeschichte erlitt die Patientin im Jahr 2017 einen Mediainfarkt rechts mit passagerer Hemiparese links. Zum damaligen Zeitpunkt zeigten sich in der cMRT-Bildgebung bereits postischämische Defekte in beiden Mediastromgebieten und links zerebellär, die klinisch stumm verlaufen waren. In der transösophagealen Echokardiographie wurde damals die Erstdiagnose einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz gestellt, welche daraufhin operativ versorgt wurde. Ein Vorhofflimmern konnte nicht objektiviert werden. Die Infarkte wurden dennoch am ehesten als kardioembolisch gewertet, im Rahmen des Klappenvitiums und eines denkbaren valvulären Vorhofflimmerns. Ein Thrombophilie- und Vaskulitis-Screening zeigte keine Auffälligkeiten. Es habe sich in der Zwischenzeit ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt.
Im aktuellen stationären Verlauf ließen sich netzartige bläulich livide Hautveränderungen an den Extremitäten sowie am Rumpf beobachten, passend zu einer Livedo racemosa. Diese wurde durch eine Hautbiopsie histologisch bestätigt. In Zusammenschau der Befunde wurde der Verdacht auf ein Sneddon-Syndrom gestellt. In einem erneuten Vaskulitis-Screening zeigte sich der ANA-Titer grenzwertig erhöht. In der Thrombophilie-Diagnostik fanden sich eine Faktor-VIII- und Cardiolipin-IgG-Erhöhung, hinweisend auf ein (sekundäres) Antiphospholipid-Syndrom (APS). Die Patientin wurde zunächst mit ASS und Atorvastatin mit einer weiterhin bestehenden Hemiataxie rechts sowie einer Gangunsicherheit in die Rehabilitation entlassen. In einer ambulanten Verlaufskontrolle mit erneuter cMRT fiel eine frische Ischämie des Kleinhirns links auf. Zudem berichtete die Patientin über eine im Verlauf zunehmende allgemeine Schwäche und eine schleichende kognitive Verschlechterung. Liquordiagnostisch erwies sich zunächst ein unauffälliger Befund, auch die antineuralen Antikörper waren negativ. Die Demenzmarker zeigten jedoch eine Elevation des Gesamt-Tau, eine Beta-Amyloid-1-42-Erniedrigung und einen erhöhten Tauprotein/Beta-Amyloid-1-42-Quotient. Eine neuropsychologische Diagnostik sowie eine Verlaufskontrolle des ANA-Titers und der Antiphospholipid-Antikörper stehen noch aus und werden bis zur Jahrestagung vorliegen.
Diskussion: Das Sneddon-Syndrom stellt eine seltene Differentialdiagnose bei multiplen Ischämien im jungen Alter dar. Die genaue Ätiologie ist bisher unklar. Häufig treten autoimmunologische Komorbiditäten wie das Antiphospholipid-Syndrom oder Thrombophilien auf. Auch eine frühe dementielle Entwicklung sowie eine kardiale Mitbeteiligung treten gehäuft auf (Samanta et al., 2019). Wenn sich ein APS bestätigt, sollte eine Umstellung der Thrombozytenaggregationshemmung auf eine orale Antikoagulation diskutiert werden.
Schlussfolgerung: Bei jungen Patientinnen mit multiplen Ischämien, Klappenvitien und bläulich-lividen Hautveränderungen sollte an die Differentialdiagnose eines Sneddon-Syndroms gedacht werden.
Literatur:
Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Aug;28(8):2098-2108. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.013. Epub 2019 May 31. PMID: 31160219.

DGN-WP-350

Die Heterogenität der weißen Substanz in der Nativ-CT beeinflusst die funktionelle Erholung von Schlaganfallpatientinnen und -patienten mit Großgefäßverschluss

Felix Leonard Nägele[1], Thies Ingwersen[1], Märit Jensen[1], Janine Hügle[1], Moritz Bauknecht[1], Jan Peter Amin Marquardt[1], Marvin Petersen[2], Maximilian Schell[1], Helge Kniep[3], Susanne Gellißen[3], Jens Fiehler[3], Eckhard Schlemm[1], Götz Thomalla[1], Bastian Cheng[1]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [2]Uninversity Medical Center Utrecht, Department of Neurology, Utrecht, Netherlands, [3]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Magnetresonanztomografische Marker der zerebralen Mikroangiopathie sind mit ungünstigen funktionellen Outcomes nach einem ischämischen Schlaganfall assoziiert. Ihr Einsatz in der Akutsituation ist jedoch begrenzt, da die meisten Patientinnen und Patienten mittels Computertomografie (CT) untersucht werden.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die Heterogenität der weißen Substanz in der nativen CT (white matter heterogeneity on CT, WMH_{CT}) als neuen CT-basierten Marker der weißen Substanz zu beschreiben und seinen prognostischen Wert nach ischämischem Schlaganfall zu untersuchen. Weiterhin soll der Biomarker mittels etablierter MRT-basierter Marker für zerebrale Mikroangiopathie (white matter hyperintensity volume [WMH_{MRT}], peak width of skeletonized mean diffusivity [PSMD]) validiert werden.

Fragestellung: Ist die WMH_{CT} mit der funktionellen Erholung nach ischämischem Schlaganfall mit Verschluss einer großen Hirnarterie assoziiert? Kann WMH_{CT} als Surrogatmarker für den Grad der zerebralen Mikroangiopathie dienen?

Segmentierung der weißen Substanz auf der Nativ-CT mit SynthSeg

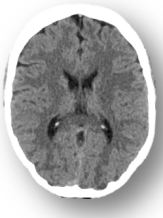


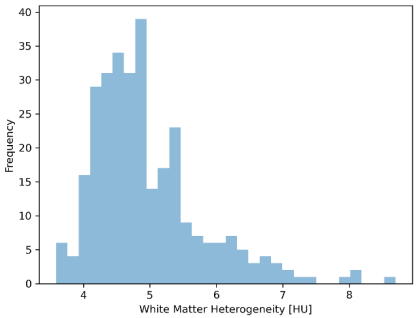
Berechnung der Heterogenität der Hounsfield Einheiten in der kontralateralen weißen Substanz (WMH_{CT})

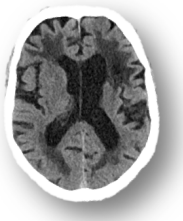
$$H(m) = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{N} \| m_i - m_j \|$$

(Rathi et al. 2014)

Sehr niedrige WMH_{CT} – Verteilung in der Stichprobe – Sehr hohe WMH_{CT}







Methoden: Für den ersten Teil der Studie wurden insgesamt 302 Schlaganfallpatient:innen mit Großgefäßverschluss untersucht, die in das German Stroke Registry eingeschlossen wurden und eine Thrombektomie erhielten (mittleres Alter 76 Jahre, 56 % Frauen, medianer NIHSS-Score 14, 53 % erhielten eine Thrombolyse). Die weiße Substanz wurde auf der bei Aufnahme durchgeführten nativen CT mithilfe eines Convolutional Neural Network (SynthSeg) automatisch segmentiert. Die WMH_{CT} wurde als mittlere absolute Differenz der Hounsfield-Einheiten zwischen allen Voxel-Paaren innerhalb der weißen Substanz auf der gegenüberliegenden, also nicht-infarzierten, Hemisphäre berechnet. Zusammenhänge zwischen WMH_{CT} und dem funktionellen Outcome nach 90 Tagen sowie hämorrhagischer Transformation nach 24 Stunden wurden mittels logistischer Regression untersucht, unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, NIHSS-Ausgangsscore, ASPECTS, Thrombolyse und mTICI-Score. Zusammenhänge mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurden in univariaten Analysen untersucht. Für die Validierungsstudie werden retrospektive Daten von ca. 70 Schlaganfallpatient:innen ausgewertet, die zusätzlich zur klinischen Routinebildgebung mittels CT, MRT-Untersuchungen im Rahmen von Beobachtungsstudien erhielten. Der Grad der zerebralen Mikroangiopathie wird MRT-basiert mittels WMH_{MRT} und PSMD quantifiziert und schließlich in Korrelationsanalysen mit der WMH_{CT} in Assoziation gesetzt.

Ergebnisse: Eine höhere WMH_{CT} war unabhängig von anderen Kovariaten mit einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert (mRS-Verschiebung und mRS > 2), jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko für eine hämorrhagische Transformation (adjustierte Odds Ratio pro Anstieg um 1 Hounsfield-Einheit [95%-Konfidenzintervall]: 1,60 [1,22–2,11], 2,42 [1,44–4,05] bzw. 1,31 [0,93–1,86]). Erhöhter Blutdruck und Vorhofflimmern waren signifikant mit einer höheren WMH_{CT} assoziiert, während Dyslipidämie, Diabetes und Rauchen dies nicht waren. Die Ergebnisse der bereits laufenden Validierungsstudie werden zum DGN-Kongress vorliegen.

Schlussfolgerungen: Eine erhöhte WMH_{CT} ist mit ungünstigen Outcomes nach ischämischem Schlaganfall sowie mit vaskulären Risikofaktoren assoziiert. Die Validierung der WMH_{CT} mit etablierten MRT-basierten Biomarkern der zerebralen Mikroangiopathie ist erforderlich, um eine pathophysiologische Einordnung der beschriebenen Zusammenhänge zu ermöglichen.

DGN-WP-368

Triptane bei Migräne nach ischämischem Schlaganfall oder Myokardinfarkt: Risiko rezidivierender vaskulärer Ereignisse

Georg Royl[1], Anna Cirkel[1], Tobias Wagner-Altendorf[2], Elena Rakusa[2], Michelle Oswald[2], Nils Werring[2], Ralf Ludwig[3], Jens Minnerup[2]

[1]UKSH Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, UKSH Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, [3]UKSH Campus Lübeck, Institute für Experimentelle Dermatologie, Lübeck, Deutschland

Hintergrund, Zielsetzung und Fragestellung: Triptane stellen eine zentrale Therapieoption in der Akutbehandlung der Migräne dar, sind jedoch bei Patienten mit vorausgegangenem ischämischem Schlaganfall oder Myokardinfarkt aufgrund potenzieller vasokonstriktiver Effekte kontraindiziert. Die Evidenz für ein tatsächlich erhöhtes vaskuläres Risiko in diesen Patientengruppen ist jedoch begrenzt. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die Anwendung von Triptanen nach ischämischem Schlaganfall oder Myokardinfarkt mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende vaskuläre Ereignisse oder Mortalität assoziiert ist

Methoden: Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung elektronischer Gesundheitsdaten aus dem TriNetX US Collaborative Network durchgeführt (Oktober 2003 bis September 2022). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Migräne und vorausgegangenem ischämischem Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt. Die Exposition gegenüber Triptanen wurde für die Jahren 1 bis 2 nach dem Indexereignis definiert, die Nachbeobachtung erfolgte in den Jahren 3 bis 5. Mittels Propensity-Score-Matching wurden vergleichbare Gruppen von Patienten mit und ohne Triptanexposition gebildet. Als primäre Endpunkte wurden rezidivierende ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte sowie die Gesamtmortalität untersucht. Ergänzend wurden Analysen bei Patienten mit Exposition gegenüber nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) durchgeführt.

Ergebnisse: Bei Patienten mit Migräne und vorausgegangenem ischämischem Schlaganfall wurden 1.494 Patienten mit Triptanexposition mit 1.494 Kontrollpatienten gematcht. Die jährlichen Raten rezidivierender ischämischer Schlaganfälle betrugen 2,74 % in der Triptan-Gruppe gegenüber 3,24 % in der Kontrollgruppe (Risikoverhältnis [RR] 0,85; 95 %-KI 0,68–1,05). Auch die Raten für Myokardinfarkt (0,32 % vs. 0,33 %; RR 0,96; 95 %-KI 0,47–1,95) und Gesamtmortalität (0,58 % vs. 0,75 %; RR 0,77; 95 %-KI 0,47–1,26) unterschieden sich nicht signifikant. Bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt wurden 696 Patienten mit Triptanexposition mit 696 Kontrollen verglichen. Die jährlichen Raten für rezidivierenden Myokardinfarkt (2,73 % vs. 2,79 %; RR 0,98; 95 %-KI 0,70–1,37), ischämischen Schlaganfall (0,66 % vs. 0,63 %; RR 1,05; 95 %-KI 0,50–2,18) und Gesamtmortalität (1,75 % vs. 1,61 %; RR 1,09; 95 %-KI 0,70–1,70) waren ebenfalls vergleichbar. Im Gegensatz dazu war die Anwendung von NSAIDs mit erhöhten Risiken für rezidivierende ischämische Schlaganfälle nach Schlaganfall (3,50 % vs. 2,49 %; RR 1,41) sowie für Myokardinfarkte nach Myokardinfarkt (3,21 % vs. 2,40 %; RR 1,34) assoziiert.

Schlussfolgerungen: In dieser großen Real-World-Kohorte war die Anwendung von Triptanen nach ischämischem Schlaganfall oder Myokardinfarkt nicht mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende vaskuläre Ereignisse oder Mortalität assoziiert. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das vaskuläre Risiko unter Triptanen in dieser Population möglicherweise geringer ist als bislang angenommen, und können zur differenzierten klinischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit Migräne und vaskulärer Vorerkrankung beitragen.

DGN-WP-411

Epidermal growth factor-like protein 7 (EGFL7) in der Schlaganfalltherapie

Luis Weitbrecht[1], Kathrin Barth[2], Timo Uphaus[1], Mirko Schmidt[2], Frauke Zipp[1]
[1]Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Forschungszentrum für Immuntherapie (FZI) und Translationale Neurowissenschaften (FTN), Rhein-Main-Neuronetz (rmn²), Mainz, Deutschland,
[2]Medizinische Fakultät Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden, Institut für Anatomie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Neben Ischämie-bedingter exzitatorischer Neurotoxizität sind inflammatorische Prozesse an der Schädigung beim Schlaganfall beteiligt. Epidermal growth factor-like protein 7 (EGFL7), als endotheliales Signalmolekül und Bestandteil der Extrazellulärmatrix, hat das Potential die Blut-Hirn-Schranke zu stabilisieren und die Immunzellinfiltration ins Gehirn zu reduzieren. Unsere präliminären Daten zeigen einen protektiven Effekt für EGFL7 im experimentellen Schlaganfallmodell (MCAo). Die Therapie mit rekombinantem EGFL7 (rEGFL7) führt zu kleineren Infarkten nach Schlaganfall und in der Folge zu einer reduzierten Immunzellinfiltration. Folglich scheint EGFL7 neben einem Effekt auf das Immunsystem neuroprotektive Effekte in der Akutphase des Schlaganfalls zu haben. Welche Mechanismen diesen neuroprotektiven und antiinflammatorischen Eigenschaften von EGFL7 im experimentellen Schlaganfall zugrunde liegen, ist bislang nicht bekannt.
Ziele: Unser Ziel ist es, die Mechanismen der neuroprotektiven und antiinflammatorischen Eigenschaften von EGFL7 bei zerebraler Ischämie zu klären.
Fragestellung:
1, Welchen Einfluss hat die Therapie mit rekombinantem EGFL7 auf das Überleben von Neuronen nach experimentellem Schlaganfall?
2, Wie verändert sich die Expression von EGFL7 und Adhäsionsproteinen in Endothelzellen unter ischämischen Bedingungen?
3. Wie genau wirkt die Therapie mit EGFL7 auf Neurone und Endothelzellen unter ischämischen Bedingungen?
Methoden: Durch einen 30-minütigen Verschluss der Arteria cerebri media (MCAo) wurde in Mäusen eine transiente zerebrale Ischämie ausgelöst. Die Mäuse erhielten tägliche intraperitoneale Injektionen mit rEGFL7. Oxygen-Glucose-Deprivation (OGD) wurde als *in vitro* Modell des Schlaganfalls in der Zellkultur von primären murinen Neuronen, sowie immortalisierten humanen zerebralen Endothelzellen (hcMEC) verwendet. Mittels RNA-Scope *in situ* Hybridisierung, Immunfluoreszenzfärbung und qPCR wurde die Expression von EGFL7 und Adhäsionsmolekülen, sowie das neuronale Überleben im ischämischen Gewebe *in vivo* und *in vitro* untersucht.
Ergebnisse: Drei Tage nach experimentellem Schlaganfall zeigte sich eine erhöhte Expression von EGFL7 in der ischämischen Hemisphäre im Vergleich zur kontralateralen Hirnhälfte. Während sich im Infarktkern ein vollständiger Verlust von Neuronen zeigt und EGFL7 ausschließlich von Endothelzellen exprimiert wird, beobachten wir in der Penumbra und dem gesunden Gewebe ausgeprägte EGFL7-Expression in Neuronen. Die Therapie mit rEGFL7 reduziert den Verlust von Neuronen. Mechanistische Ergebnisse werden auf dem Kongress berichtet.
Schlussfolgerungen: Bislang weisen unsere Ergebnisse auf einen protektiven Effekt von EGFL7 in der humanen Schlaganfallpathologie und im experimentellen Schlaganfallmodell hin und sprechen für eine Entwicklung EGFL7-basierter Ansätze in der Schlaganfalltherapie.

DGN-WP-422

Machine Learning zur frühen Risikostratifizierung kognitiver Defizite nach Schlaganfall

Kristin Starke[1], Marie-Sophie von Braun[2,3], Otakhon Rustambekov[1], Laura Gallucci[4,5], Christoph Sperber[4], Christofer Meinecke[3], Gerik Scheuermann[2,3], Dorothee Saur[1], Roza Umarova[4]

[1]Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Arbeitsgruppe Neuroimaging, Leipzig, Deutschland, [2]Universität Leipzig, Center for Scalable Data Analytics and Artificial Intelligence (ScaDS.AI), Leipzig, Deutschland, [3]Universität Leipzig, Institut für Informatik, Abteilung für Bild- und Signalverarbeitung, Leipzig, Deutschland, [4]Universität Bern, Inselspital, Universitätsklinik für Neurologie, Bern, Schweiz, [5]Universität Basel, Universitäre Altersmedizin FELIX PLATTER, Basel, Schweiz

Hintergrund: Trotz erheblicher Fortschritte in der Schlaganfalltherapie sind rund 60 Prozent der betroffenen Patient:innen auch ein Jahr nach dem Ereignis auf Therapie, Hilfsmittel oder Pflege angewiesen. Dabei bleiben gerade auch in der Gruppe der jüngeren Patient:innen mit kleineren Schlaganfällen kognitive Beeinträchtigungen (post-stroke cognitive impairment, kurz: PSCI) zurück, die die soziale Teilhabe und Erwerbstätigkeit erheblich einschränken können. Trotz dieser hohen Relevanz sind kognitive Defizite nach einem Schlaganfall häufig unterdiagnostiziert. Für den gezielten Einsatz maßgeschneiderter Therapieansätze, die das individuelle Erholungspotential optimal nutzen, ist eine frühzeitige und präzise Risikostratifizierung entscheidend. Methoden des maschinellen Lernens bieten hierfür ein hohes Potential, da sie komplexe Zusammenhänge in multiparametrischen Daten modellieren können.

Ziele: Ziel unserer Arbeit ist die Entwicklung eines Machine-Learning-Algorithmus zur frühzeitigen Identifizierung von Patient:innen mit erhöhtem Risiko eines PSCI.

Methoden: Die Analyse basiert auf einem retrospektiven Datensatz von 255 Patient:innen mit akutem Schlaganfall in der vorderen Zirkulation. Als Zielvariable wurde der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) als kontinuierlicher Summenscore (Rohwert) drei Monate nach dem Schlaganfall definiert. Zur Vorhersage wurden verschiedene Machine-Learning-Algorithmen (Elastic Net, Support Vector Regression, Random Forest und Extreme Gradient Boosting) auf Basis klinischer, demographischer und läsionsbezogener Informationen aus der Subakutphase trainiert und mittels Cross-Validation evaluiert. Die Vorhersagegüte wurde anhand des mittleren absoluten Fehlers quantifiziert und zwischen den einzelnen Modellen verglichen.

Ergebnisse: Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die entwickelten Algorithmen auf Basis bereits in der Subakutphase erhobenen Daten langfristige kognitive Defizite vorhersagen können. Der mittlere absolute Vorhersagefehler beträgt 2,07 ± 0,21 MoCA-Punkte. Dabei zeigt Random Forest die beste Vorhersageleistung.

Schlussfolgerungen: Unsere Machine-Learning-Algorithmen ermöglichen somit eine präzise Vorhersage langfristiger kognitiver Defizite bereits in der Subakutphase nach Schlaganfall. Diese frühzeitige Identifikation von Patient:innen mit erhöhtem Risiko für ein PSCI könnte dazu beitragen, individualisierte Therapieansätze einzusetzen und dadurch zu einer Verbesserung des Outcomes beitragen.

DGN-WP-429

Vom Freitext zur strukturierten Analyse: LLM-basierte Klassifikation von Komplikationen in Schlaganfall-Registerdaten

Hannah Asperger[1,2], Felix Bode[1], Taraneh Ebrahimi[1,2], Julia Nordsiek[1], Julius N. Meißner[1], Louisa Nitsch[3], Omid Shirvani[1,2], Christian Simon Thielscher[1,2], Niklas M. von Danwitz[1,2], Johannes Weller[1,4], Franziska Dorn[5], Gabor Petzold[1,2], Sebastian Stösser[1]

[1]Klinik für Vaskuläre Neurologie, Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland, [2]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland, [3]Klinik für Neuroimmunologie, Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland [4]Klinik für Neuroonkologie, Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland, [5]Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Klinische Register stellen eine wesentliche Grundlage für Versorgungsforschung und Qualitätsmonitoring dar. Freitextfelder werden in diesen Datensätzen jedoch häufig nicht systematisch ausgewertet, obwohl sie klinisch relevante Informationen enthalten, die durch vordefinierte Kategorien nur unvollständig erfasst werden. In Schlaganfallregistern betrifft dies neben Komplikationen auch klinische Befunde, durchgeführte Prozeduren und Begleiterkrankungen.
Ziele und Fragestellungen: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob Large Language Models (LLMs) unstrukturierte Freitexteinträge eines Schlaganfallregisters zuverlässig in strukturierte, analysierbare Daten überführen können. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob ein datengetrieben entwickeltes, LLM-gestütztes Taxonomie-Verfahren dieser Aufgabe besser gerecht wird als unüberwachtes embedding-basiertes Clustering und ob Open-Source-Modelle eine mit führenden proprietären Modellen vergleichbare Klassifikationsleistung erreichen.
Methoden: Analysiert wurden anonymisierte Freitextfelder zu Komplikationen aus dem German Stroke Registry-Endovascular Treatment (GSR-ET) mit 18.069 Probandinnen und Probanden aus 30 Zentren im Zeitraum 2015 bis 2023. Von 11.216 extrahierten Freitexteinträgen enthielten nach Vorverarbeitung und Filterung 9.146 ausreichend medizinische Information für die Analyse. Zunächst wurde embedding-basiertes Clustering als unüberwachter Referenzansatz evaluiert. Anschließend wurde eine vollständig datengetriebene, iterative, LLM-gestützte Pipeline entwickelt, um aus den Freitextdaten eine hierarchische Taxonomie abzuleiten. Die Entwicklung dieser Taxonomie erfolgte unter Einsatz des Open-Source-Modells Qwen3.5-27B. Für die automatisierte Klassifikation wurden 10 LLMs anhand eines manuell annotierten Evaluationsdatensatzes mit 1.000 Einträgen verglichen. Das beste Modell wurde anschließend auf den Gesamtdatensatz angewendet.
Ergebnisse: Das embedding-basierte Clustering erwies sich für die vorliegende Fragestellung als nicht geeignet: Der beste Silhouette-Score lag bei 0,255, und mittels Hierarchical Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise (HDBSCAN) wurden 62-71 % der Einträge als Rauschen klassifiziert. Der LLM-gestützte Ansatz zeigte dagegen, dass die Freitextfelder deutlich mehr als ausschließlich Komplikationen abbilden. Die final abgeleitete Taxonomie umfasste fünf Domänen: Unerwünschte Ereignisse, klinische Befunde, Prozeduren, Begleiterkrankungen und Sonstiges. Insgesamt wurden 40 Hauptkategorien identifiziert, von denen 19 weiter untergliedert wurden, sodass sich 82 Subkategorien ergaben. Im Modellvergleich erzielte GPT-5.4 die beste Klassifikationsleistung. Nach Prompt-Optimierung stieg der F1-Score auf 92,4 %. Das beste Open-Source-Modell, Qwen3.5-27B, erreichte 91 %. Bei Anwendung auf den Gesamtdatensatz wurden 16.727 Labels vergeben (durchschnittlich 1,8 pro Eintrag), darunter 10.919 (65,3 %) für unerwünschte Ereignisse, 3.043 (18,2 %) für klinische Befunde, 2.044 (12,2 %) für Prozeduren und 693 (4,1 %) für Begleiterkrankungen. Unter den als unerwünschte Ereignisse klassifizierten Freitexten zeigten sich klinisch plausible zeitliche Muster: Während der Akuttherapie dominierten vor allem prozedurale Komplikationen (33,9 %), Blutungen (25,0 %, davon 20,9 % intrakranielle Blutungen) und thromboembolische Ereignisse (22,5 %, davon 11,2 % Reokklusionen). Nach 24 Stunden standen intrakranielle Blutungen (15,4 %), intrakranieller Druckanstieg (14,3 %) und Pneumonien (13,7 %) im Vordergrund. Bei Entlassung dominierten Infektionen (44 %), insbesondere Pneumonien (28,2 %), Harnwegsinfekte (8,7 %) und sonstige Infektionen (4,6 %). Nach 90 Tagen zeigte sich ein heterogenes Komplikationsprofil: Infektionen blieben mit 30,3 % die häufigste Kategorie, daneben wurden Stürze und traumatische Verletzungen (8,5 %) sowie epileptische Anfälle (4,2 %) dokumentiert.

Schlussfolgerungen: Freitextfelder in Schlaganfallregistern enthalten klinisch relevante Informationen, die über strukturierte Checkboxen deutlich hinausgehen. LLM-basierte Verfahren ermöglichen eine systematische Erschließung dieser Informationen und könnten damit zu einer differenzierteren Analyse und verbessertem Qualitätsmonitoring klinischer Registerdaten beitragen.

DGN-WP-439

RNA-Expressionsanalyse von humanen Perizyten nach Inkubation mit unterschiedlichen Eisenoxidationsstufen und der Einfluss des Aminosäuretransporter SLC7A11 auf die Ferroptose bei der sekundären Hirnschädigung nach intrazerebraler Blutung

Stefanie Balk[1], Franziska Panier[2], Arif B. Ekici[3], Stefan Schwab[1], Hagen B. Huttner[4], Maximilian Sprügel[1], Jochen Sembill[1]
[1]Uniklinikum Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland, [2]Nürnberg Nordklinikum, Allgemeinchirurgie, Nürnberg, Deutschland, [3]Uniklinikum Erlangen, Humangenetik, Erlangen, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Dresden, Neurologie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Die genauen biochemischen Ursachen für den sekundären Hirnschaden bei intrazerebralen Blutungen sind weiterhin unklar. Beim zeitlich verzögerten Blutabbau wird Eisen in unterschiedlichen Oxidationsstufen freigesetzt, was zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke beiträgt.
Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die verschiedenen intrazellulären Signalwege in menschlichen zerebralen Perizyten zu charakterisieren, die freiem Eisen in unterschiedlichen Oxidationsstufen ausgesetzt waren.
Fragestellung: Unterscheidet sich die Expression in menschlichen Perizyten, wenn sie mit unterschiedlichen Eisenoxidationsstufen behandelt wurden?
Methoden: Eine Transkriptomanalyse mit Sequenzierung der Gesamt-RNA (RNA-Seq) wurde an menschlichen intrazerebralen Kapillarperizyten nach Inkubation mit verschiedenen Eisenoxidationsstufen durchgeführt.
Ergebnisse: Die Transkriptomanalyse ergab, dass dreiwertiges Eisen eine deutlich größere Anzahl von Genen beeinträchtigt als zweiwertiges Eisen. Beim Vergleich der beiden Eisenoxidationsformen stellten wir außerdem fest, dass dreiwertiges Eisen einen stärkeren Einfluss auf den Eisenstoffwechsel und die Lipidoxidation hatte als zweiwertiges Eisen. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Rolle von SLC7A11, ein wichtiger Aminosäuretransporter, der an der Glutathionsynthese und an Ferrotpose entgegenwirkenden Prozessen beteiligt ist. Dieser wurde durch dreiwertiges Eisen negativ (log2Fold -0,39, p=0,00013) und durch zweiwertiges Eisen positiv reguliert (log2Fold 0,33, p=0,0248).
Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass dreiwertiges Eisen im Vergleich zu zweiwertigem Eisen für Perizyten der menschlichen Blut-Hirn-Schranke schädlicher ist und stützen die Hypothese, dass diese schädliche Wirkung durch Ferroptose-assoziierte Prozesse zustande kommt, in dem vor allem SLC7A11 eine wichtige Rolle spielt. Die durch dreiwertiges Eisen induzierte Ferroptose in Zellen der Blut-Hirn-Schranke stellt somit ein therapeutisches Ziel bei der Behandlung von sekundären Hirnschäden nach einer Hirnblutung dar.

DGN-WP-442

Comparative performance of MRI-based Boston criteria and CT-based Edinburgh criteria for predicting recurrent intracerebral hemorrhage in patients with spontaneous lobar intracerebral hemorrhage: a multicenter cohort study

Philipp Arndt[1], David Haupenthal[2], Louisa Listmann[1], Eya Khadhraoui[3], Johanna Engel[1], Lara Kramer[1], Sebastian Müller[3], Maximilian Sprügel[2], Kosmas MacHa[2], Tobias Engelhorn[4], Sven G. Meuth[5], Joji B. Kuramatsu[6], Stefanie Schreiber[1], Jochen Sembill[2]

[1]Department of Neurology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany, [2]Department of Neurology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany, [3]Department of Neuroradiology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany, [4]Department of Neuroradiology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany, [5]Department of Neurology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany, [6]Department of Neurology, Hospital Rosenheim, Rosenheim, Germany

Background: CT-based Edinburgh criteria have been proposed to identify cerebral amyloid angiopathy (CAA) and estimate the risk of recurrent intracerebral hemorrhage (ICH) after lobar ICH, but their prognostic value relative to MRI-based Boston criteria is uncertain.

Objectives: To compare the prognostic performance of CT-based Edinburgh and MRI-based Boston criteria in lobar ICH.

Question: Does MRI-based classification provide incremental prognostic value over CT-based criteria for predicting recurrent ICH?

Methods: In this retrospective multicenter cohort study, consecutive patients from two German stroke centers with spontaneous lobar ICH, baseline CT and MRI, and longitudinal follow-up were included. The primary outcome was first recurrent ICH, with death as a competing event.

Edinburgh criteria (intermediate/high vs. low risk) and Boston criteria version 1.5 (probable vs. not probable CAA) were analyzed using Fine–Gray models adjusted for age, sex, study site, HAS-BLED and CHA_2DS_2-VASc score. A combined model assessed independent prognostic contributions.

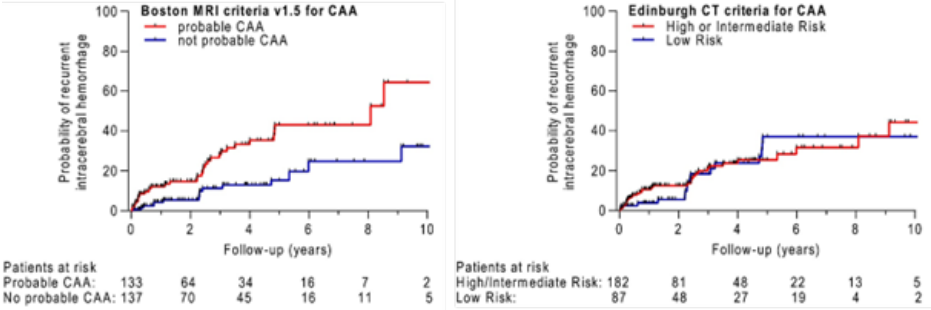


Figure 1. Kaplan–Meier estimates of time to recurrent intracerebral hemorrhage according to Boston criteria and Edinburgh criteria. Time to first recurrent intracerebral hemorrhage is shown for patients stratified by Boston criteria (probable vs not probable CAA) and Edinburgh criteria (intermediate/high vs low risk). Patients were censored at death or last follow-up. Boston criteria demonstrate clear separation between risk groups, whereas Edinburgh criteria show substantial overlap with no consistent separation over time.

Results: We included 270 patients (median age 73.5 years, IQR 64.8 - 78.3; 43% female; median follow-up 2.0 years, IQR 0.8 - 4.7), of whom 50 experienced recurrent ICH (6.7% per year) and 46 died without prior recurrence. In the combined model, the MRI-based Boston criteria were independently associated with recurrent ICH (subdistribution hazard ratio [SHR] 2.91, 95% CI 1.46 – 5.81; p=0.0024), whereas the CT-based Edinburgh criteria were not (SHR 0.78, 95% CI 0.41 – 1.48; p=0.450). Exploratory analyses did not provide evidence for effect modification between both classifications.
Conclusions: In a multicenter cohort with comprehensive MRI assessment, MRI-based Boston criteria were independently associated with recurrent ICH and provide additional prognostic information compared with CT-based Edinburgh criteria when MRI is available.

Variable	SHR (95% CI)	p-value
Edinburgh (intermediate/high vs. low risk)	0.78 (0.41–1.48)	0.450
Boston (probable vs. not probable)	**2.91 (1.46–5.81)**	**0.0024**
Age (per year)	1.01 (0.98–1.04)	0.670
Female sex	0.72 (0.37–1.40)	0.330
Study site	0.65 (0.34–1.26)	0.200
HAS-BLED score	1.34 (0.97–1.85)	0.076
CHA_2DS_2-VASc score	0.90 (0.69–1.16)	0.410

Table 1. Fine–Gray subdistribution hazard model for recurrent intracerebral haemorrhage. The combined model includes both Edinburgh and Boston criteria adjusted for age, sex, and study site. Death without prior recurrence was treated as a competing event.

DGN-WP-447

Funktionelle Kopplung von TRPV1 und PAR4 in postischämischer Neuroinflammation: neue Angriffspunkte für die Schlaganfalltherapie?

Kai Klima[1], Diana Ottensarndt[1], Anke Fender[1,2], Christoph Kleinschnitz[1], Dobromir Dobrev[2], Michael Fleischer[1]
[1]Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland, [2]Universitätsmedizin Essen, Institut für Pharmakologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Neuroinflammation stellt einen zentralen Mechanismus der sekundären Gewebeschädigung nach ischämischem Schlaganfall dar und wurde therapeutisch bislang unzureichend adressiert. Astrozyten regulieren postischämische inflammatorische Signalwege und beeinflussen die neuronale Erregbarkeit [1]. Der Kationenkanal TRPV1 ist in Neuronen und Astrozyten exprimiert und vermittelt über calciumabhängige Mechanismen proinflammatorische Prozesse sowie Exzitotoxizität [2]. Der Thrombinrezeptor PAR4 wird nach ischämischer Schädigung verstärkt exprimiert und fördert neuroinflammatorische sowie proapoptotische Prozesse [3]; Hinweise auf eine astrozytäre Beteiligung sind begrenzt, doch deuten überlappende Signalwege auf eine Rolle in der Neuroinflammation hin. In Nozizeptoren wurde eine funktionelle Interaktion zwischen PAR4 und TRPV1 beschrieben, die inflammatorische und exzitotoxische Signalwege verstärkt [4]. Ob dieses Zusammenspiel zur postischämischen neuronalen Hyperexzitabilität beiträgt, ist ungeklärt.
Ziele: Ziel ist es, durch die Untersuchung der Expression sowie der funktionellen Interaktion zwischen PAR4 und TRPV1 in einem In-vitro-Modell des ischämischen Schlaganfalls deren Beitrag zur postischämischen Neuroinflammation und neuronalen Hyperexzitation zu klären, um mögliche neue therapeutische Ansätze zu identifizieren.
Fragestellung: (1) Wie beeinflussen OGD/Reperfusion die Expression und funktionelle Interaktion von TRPV1 und PAR4 in neuronalen und astrozytären Zellkulturen? (2) Welche Auswirkungen hat die selektive pharmakologische Modulation von TRPV1 und PAR4 auf die postischämische neuronale Hyperexzitabilität?

Methoden: Primäre neuronale und astrozytäre Zellkulturen wurden in einem In-vitro-Schlaganfallmodell einer Sauerstoff-Glukose-Deprivation (Oxygen-glucose-deprivation, OGD) für 30 Minuten mit anschließender Reperfusion unterzogen. Die spezifische Modulation der Rezeptoren erfolgte für TRPV1 mit dem Antagonisten BCTC und dem Agonisten Capsaicin sowie für PAR4 mit dem PAR4-Antagonisten ML354 und dem PAR4-aktivierenden Peptid (PAR4-AP). Die quantitative Analyse der Expression von TRPV1 und PAR4 nach OGD erfolgte mittels Western-Blot. Die neuronale Aktivität wurde mittels Fura-4-basierten funktionellen Calcium-Imaging untersucht.
Ergebnisse: TRPV1 und PAR4 wurden in neuronalen und astrozytären Zellkulturen nachgewiesen. PAR4 zeigte nach OGD eine erhöhte Expression, während TRPV1 unverändert blieb. Die Aktivierung oder Blockade von TRPV1 beeinflusste die neuronale Aktivität unter Kontroll- und OGD-Bedingungen nicht direkt. Jedoch bewirkte die Modulation von TRPV1 eine funktionelle Sensibilisierung von PAR4 mit gesteigerter neuronaler Aktivierbarkeit. Aktuell wird untersucht, wie zelltypspezifische und interzelluläre Kommunikation in Ko-Kultursystemen sowie die gezielte Modulation beider Rezeptoren die neuronale Aktivität, Rezeptorexpression und Apoptose beeinflussen.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse belegen eine funktionelle Interaktion zwischen TRPV1 und PAR4 unter postischämischen Bedingungen: PAR4 fungiert als zentraler Mediator neuronaler Hyperexzitabilität, während TRPV1 dessen Aktivierung modulatorisch verstärkt. Beide Rezeptoren stellen damit potenzielle therapeutische Zielstrukturen dar. Die Rolle interzellulärer Neuron-Astrozyten-Kommunikation in diesem Kontext bleibt offen und sollte in kombinierten Modellsystemen weiter untersucht werden – ebenso wie zelltypspezifische Aktivitätsprofile und endogene TRPV1-Aktivatoren unter prä- und postischämischen Bedingungen.
Referenz:
1. Cekanaviciute E et al.Astrocytes: Integrative Regulators of Neuroinflammation in Stroke and Other Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*, 2016.
2. Yang F et al. TRPV1 mediates astrocyte activation and interleukin-1β release induced by hypoxic ischemia. *Journal of Neuroinflammation*, 2019.
3. Fleischer M et al. Direct neuronal protection by the protease-activated receptor PAR4 antagonist ML354 after experimental stroke in mice. *British Journal of Pharmacology*, 2024.
4. Vellani V et al. Protease activated receptors 1 and 4 sensitize TRPV1 in nociceptive neurones. *Molecular Pain*, 2010.

DGN-WP-454

Wirksamkeit und Sicherheit der intraventrikulären Fibrinolyse bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung: Ergebnisse einer monozentrischen Beobachtungsstudie

Jochen Sembill[1], Cinderella Feulner[1], Florian Feulner[1], Stefan T. Gerner[1], Kosmas MacHa[1], Alexander Sekita[1], Filiz Osmanodia[1], Tobias Engelhorn[1], Yavor Bozhkov[1], Oliver Schnell[1], Stefan Schwab[1], Joji Kuramatsu[2]
[1]*Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland,* [2]*RoMed Klinikum Rosenheim, Neurologie, Rosenheim, Deutschland*

Hintergrund: Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB) ist mit einem hohen Risiko für verzögerte zerebrale Ischämie (DCI) assoziiert. Es wird angenommen, dass die intraventrikuläre Fibrinolyse (IVF) die Clearance von Blut und seiner Abbauprodukten aus dem Subarachnoidalraum beschleunigt und dadurch das Risiko einer DCI reduzieren könnte.
Ziele: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der intraventrikulären Fibrinolyse bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.
Fragestellung: Reduziert IVF das Auftreten von DCI ohne Erhöhung des Risikos für hämorrhagische Komplikationen und verbessert sie das funktionelle Outcome bei Patienten mit aneurysmatischer SAB?
Methoden: Diese monozentrische Observationsstudie analysierte 289 konsekutive Patienten mit SAB, die zwischen 2015 und 2020 am Universitätsklinikum Erlangen behandelt wurden. Nach Ausschluss von Patienten ohne externe Ventrikeldrainage, traumatischer SAB, Aneurysma-Clipping oder frühzeitiger Therapielimitierung verblieben 191 Patienten für die

finale Analyse. Die Kohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt: Standardtherapie (SoC) versus SoC plus IVF nach standardisiertem Protokoll. Primäre Endpunkte waren das Auftreten einer DCI (Wirksamkeit) und intrakranielle Blutungskomplikationen (Sicherheit), basierend auf CT- und MRT-Befunden während des stationären Verlaufs. Sekundäre Endpunkte waren funktionelles Outcome (mRS) und Mortalität nach 6 Monaten. Analysen wurden für potenzielle Confounder der primären Endpunkte adjustiert.

Ergebnisse: 110 Patienten erhielten SoC, 81 zusätzlich IVF. Eine DCI trat bei 29,6% (24/81) in der IVF-Gruppe gegenüber 45,5% (50/110) in der SoC-Gruppe auf (adjustierter absoluter Behandlungseffekt [aATE] –0,23; 95% KI –0,37 bis –0,08; p=0,002). Die Rate an Blutungskomplikationen war vergleichbar (IVF: 14,8%; SoC: 24,5%; aATE –0,01; 95% KI –0,16 bis 0,13; p=0,88). Ein günstiges funktionelles Outcome (mRS 0–2 nach 6 Monaten) erreichten 70,4% (57/81) in der IVF-Gruppe vs. 47,3% (52/110) der SoC-Gruppe (aATE 0,20; 95% KI 0,55 bis 0,34; p=0,007). Die Mortalität nach 6 Monaten unterschied sich nicht (IVF: 14,8% vs. SoC: 18,2%; aATE –0,02; 95% KI –0,19 bis 0,14; p=0,77).

Schlussfolgerungen: Die IVF reduzierte in dieser Kohortenstudie die Inzidenz von DCI ohne erhöhtes Risiko für hämorrhagische Komplikationen und war mit einem besseren funktionellen Outcome assoziiert. Prospektive Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

DGN-WP-455

Dreidimensionale Simulation der zerebralen Perfusion bei Patienten mit relevanten Stenosen hirnversorgenden Arterien – ein neuer Ansatz zur individualisierten Schlaganfalltherapie

Johanna Rosemarie Leyhe[1] im Namen von AG Klinische Schlaganfallforschung, Moritz Kirschner[1],
Carla Reinecke-Lüthge[1], Aria Alimi[2], Sasan Kheirandish[2], Artjom Avakian[2], Marielle Sophie Ernst[3], Ala Jamous[3],
Mathias Bähr[1], Ilko Maier[1]
[1]Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland, [2]ELPIS Simulation GmbH, Hann.-Münden, Deutschland, [3]Universitätsmedizin Göttingen, Neuroradiologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Dreidimensionale, modifizierbare Simulationen des zerebralen Blutflusses bieten vielversprechende Ansätze zur individualisierten Diagnostik-, Monitoring und Therapieplanung. Eine frühere Studie zeigte bereits eine hohe Übereinstimmung einer innovativen Simulationssoftware („StroQ") zwischen simulierten Flussgeschwindigkeiten und dem neurovaskulären Ultraschall (nvUS). Ziel der Studie ist die Validierung dieser Simulation bei Patienten mit relevanter Makroangiopathie der hirnversorgenden Gefäße im Vergleich zum standardisierten nvUS.

Ziele: Bitte fügen Sie hier Ihren Text ein.

Methoden: Eingeschlossen wurden konsekutive Patienten mit ischämischem Schlaganfall und hämodynamisch relevanten Stenosen der A. vertebralis (V2-AV), der A. carotis interna (ACI) von >50 % NASCET oder durch eine intrakranielle Stenose in der CT-Angiographie verursachte wurde. Die 3D-Modelle wurden basierend auf einer Standard-CTA mit 0,75 mm Schichtdicke erstellt (vgl. Abbildung 1). Der nvUS musste mit ausreichender Qualität der Dopplerspektren verfügbar sein. Die simulierten und nvUS-basierten Flussgeschwindigkeiten der intrakraniellen Arterien wurden mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und Pearson-Korrelationen verglichen.

Ergebnisse: Bislang konnten 44 Patienten mit ischämischem Schlaganfall eingeschlossen werden, 31 wiesen extra-, 7 intra- und 6 Patienten extra- und intrakranielle Stenosen auf. Die Simulation zeigte höhere systolische Spitzengeschwindigkeiten mit einer mittleren Differenz <10cm/s im Vergleich zur Duplexsonographie. Für intrakranielle Gefäße zeigte sich eine signifikante Korrelation der Flussgeschwindigkeiten (p<0.001). In 50% der Fälle mit hämodynamisch relevanter ACI-Stenose zeigte sich eine Hypoperfusion der ipsilateralen ACA /ACM. Wiederholte Simulationen mit Modifikation des Einlass-Blutdruckes in den ACC/VA zeigten, dass durchschnittlich ein Anheben des systemischen Blutdrucks um 32.7 mmHg zum Hypoperfusionsausgleich notwendig gewesen wäre.

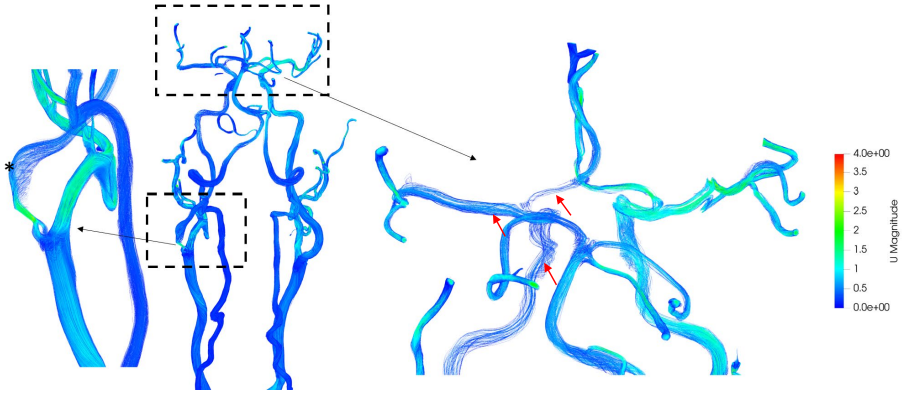


Abb. 1: Repräsentatives Beispiel eines Patienten mit hochgradiger Stenose der A. carotis interna (ICA) links (*) mit Flussreduktion der intrakraniellen ICA, MCA und ACA (Pfeile) im Vergleich zur Gegenseite.

Schlussfolgerungen: Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen simulierten und nvUS-basierten Flussgeschwindigkeiten bei Schlaganfall-Patienten mit relevanter Makroangiopathie. Durch die Simulation können hypoperfundierte, intrakranielle Arterien identifiziert- und durch ein zielgesteuertes Anheben des systolischen Blutdrucks normalisiert werden. Ob dieser Ansatz in der akuten Behandlungsphase des ischämischen Schlaganfalls zu einer Verbesserung des Outcomes führt, muss in einer prospektiven Studie geprüft werden.

DGN-WP-476

Assessment akuter Schlaganfallschwere: Läsionsgröße trifft funktionelle Konnektivität

Karolin Weigel[1], Christian Gaser[2], Stefan Brodoehl[1], Franziska Wagner[1], Elisabeth Jochmann[1], Daniel Güllmar[3], Thomas E. Mayer[4], Carsten Klingner[1]

[1]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Biomagnetisches Zentrum, Jena, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Biomagnetisches Zentrum, AG Structural Brain Mapping, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), Jena, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Jena, AG Medizinische Physik, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Jena, Sektion Neuroradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Die frühzeitige Einschätzung der Schlaganfallschwere ist entscheidend für optimierte Therapieentscheidungen und Behandlungsergebnisse. Während klassische strukturelle Bildgebungsmarker wie die Läsionsgröße etabliert sind, gewinnen netzwerkbasierte Ansätze zur Analyse der funktionellen Konnektivität mittels resting-state-fMRT (rs-fMRT) zunehmend an Bedeutung. Insbesondere in der akuten Schlaganfallphase ist der zusätzliche prognostische Nutzen funktioneller Konnektivitätsparameter bislang unzureichend untersucht, sodass ein Bedarf an validierten multimodalen Prognosemodellen besteht.

Ziele: Ziel der Studie ist es, den prädiktiven Wert der Läsionsgröße und funktionellen Konnektivität für neurologische Defizite (gemessen anhand des NIHSS) in der akuten bzw. subakuten Phase nach subkortikalem ischämischem Schlaganfall zu analysieren. Durch die Kombination beider Parameter ist zu prüfen, ob sich die Vorhersagegenauigkeit verbessert.

Fragestellungen: (1) In welchem Ausmaß korreliert die Läsionsgröße mit der initialen Schlaganfallschwere, gemessen anhand des NIHSS? (2) Verbessert die Integration funktioneller Konnektivitätsparameter die Prognosemodelle? (3) Bestehen hemisphärenspezifische Unterschiede in der prädiktiven Relevanz funktioneller Netzwerke?

Methoden: In die Analyse wurden 44 Patienten mit akutem oder subakutem subkortikalem ischämischem Schlaganfall eingeschlossen. Innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn erfolgte eine hochauflösende anatomische und funktionelle MRT-Untersuchung. Die Läsionsgröße wurde volumetrisch bestimmt. Funktionelle Konnektivität innerhalb motorischer, frontoparietaler und Default-Mode-Netzwerke wurde mittels seed-basierter Korrelationsanalysen analysiert. Multiple lineare Regressionsmodelle mit schrittweiser Faktorenauswahl und fünffacher Kreuzvalidierung wurden zur Vorhersage der initialen NIHSS-Scores eingesetzt.

Ergebnisse: Die Läsionsgröße erklärte 48% der Varianz der NIHSS-Scores ($R^2 = 0.48$; kreuzvalidiertes $R^2 = 0.49$). Einzelne Konnektivitätsparameter waren weniger prädiktiv, verbesserten jedoch die Modellleistung, wenn sie mit der Läsionsgröße kombiniert wurden ($R^2 = 0.71$; kreuzvalidiertes $R^2 = 0.73$). Modelle basierend auf linkshemisphärischen Konnektivitätsparametern zeigten eine höhere Vorhersagegenauigkeit als rechtshemisphärische oder bilaterale Modelle, was auf Lateralisationseffekte hinweist.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass die Läsionsgröße ein robuster früher Prädiktor der Schlaganfallschwere ist und unterstreichen den ergänzenden Wert der funktionellen Konnektivität. Der Ansatz bietet das Potenzial Prognosemodelle zu verfeinern. Zukünftige Studien sollten darauf abzielen, größere Kohorten und additive Biomarker zu analysieren, um Vorhersagemodelle zu verbessern und personalisierte Therapiestrategien in der Schlaganfallversorgung voranzutreiben.

DGN-WP-478

Risikofaktoren und prognostische Bedeutung akut symptomatischer Anfälle bei Subarachnoidalblutung

Ibrahim Farhood[1], Ilka Kleffner[1], Corinna Seliger-Behme[1], Niklas Thon[2], Mortimer Gierthmühlen[2], Eveline Popanda[2], Cornelius Deuschl[3], Tim Wehner[1]

[1]Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland, [2]Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Klinik für Neurochirurgie, Bochum, Deutschland, [3]Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum, Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Akut symptomatische Anfälle (ASA) treten bei akuten zerebrovaskulären Erkrankungen häufig als Erstmanifestation oder während der stationären Behandlung auf. Bisher liegen jedoch nur begrenzte Daten zu den Risikofaktoren und zur prognostischen Bedeutung dieser Anfälle bei Patientinnen mit Subarachnoidalblutung (SAB) vor.
Ziele: Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten von ASA bei SAB sowie die Untersuchung ihres Einflusses auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und das funktionelle Outcome (mRS) bei Entlassung.
Fragestellung: Welche klinischen und radiologischen Faktoren sind mit dem Auftreten von ASA bei SAB assoziiert, und welchen Einfluss haben ASA auf die Intensivstationsverweildauer sowie das funktionelle Outcome (mRS) bei Entlassung?
Methoden: In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden Patient:innen mit SAB zwischen 2019 und 2025 eingeschlossen. Patient:innen mit bekannter Epilepsie, vorbestehenden zerebralen Läsionen, schwerer Demenz oder schwerer Hyponatriämie (<125 mmol/L) wurden ausgeschlossen. Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Glasgow Coma Scale (GCS), World Federation of Neurosurgical Societies -Grad (WFNS-Grad), modifizierter Fisher-Score, sowie Lokalisation und die Ätiologie der SAB (aneurysmatisch vs. nicht-aneurysmatisch). ASA (Anfälle innerhalb von 7 Tagen nach SAB) wurden erfasst. Zur Identifikation von Risikofaktoren wurden multivariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Sekundär wurden die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie das funktionelle Outcome (mRS) analysiert.
Ergebnisse: Von insgesamt 429 eingeschlossenen Patient:innen mit Subarachnoidalblutung entwickelten 61 (14,2 %) ASA; in der Subgruppe der aneurysmatischen SAB waren es 43 von 293 Patient:innen (14,7 %). Die Mehrzahl der akut symptomatischen Anfälle traten in den ersten 24 Stunden auf (73,3 %), während 5,0 % zwischen 24 und 72 Stunden und 21,7 % nach mehr als 72 Stunden auftraten. Eine fokale Einleitung wurde für 30% der ASA beschrieben.
In der multivariablen logistischen Regression zeigten sich ein höherer WFNS-Grad (p = 0,011) sowie ein höherer modifizierter Fisher-Score (p = 0,004) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von ASA, während das Patientenalter nicht signifikant assoziiert war (p = 0,195). In der Subgruppe der Patient:innen mit aneurysmatischer SAB (n = 293) entwickelten 43 Patient:innen (14,7 %) ASA. In der Subgruppenanalyse (n = 292) zeigten sich ebenfalls ein höherer modifizierter Fisher-Score (p = 0,021) sowie ein höherer WFNS-Grad (p = 0,032) als unabhängige Prädiktoren. Patientenalter (p = 0,733) und Aneurysmalokalisation (anteriore vs. posteriore Zirkulation; p = 0,589) waren nicht signifikant assoziiert. Das Auftreten von ASA war weder im Gesamtkollektiv (p = 0,134) noch in der Subgruppe der aneurysmatischen SAB (p = 0,478) signifikant mit einem schlechteren funktionellen Outcome bei Entlassung (mRS) assoziiert. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwischen Patient:innen mit und ohne ASA, weder im Gesamtkollektiv noch in der Subgruppe der aneurysmatischen SAB.
Schlussfolgerungen: Schweregrad und Blutungsausdehnung sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von ASA nach SAB. ASA haben keinen Einfluss auf das funktionelle Outcome bei Entlassung oder die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

DGN-WP-492

Modelling lung cancer-associated stroke in mice: first insights into tumour-driven thromboinflammatory priming

Rebecca Dorothee Szepanowski[1,2], Jasmin Bahr[1,2], Maxim Hützen[3], Ron Jachimowicz[3], Christoph Kleinschnitz[1,2], Ana I. Casas[1,2,4]

[1]Department of Neurology, University Hospital Essen, Essen, Germany, [2]Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Germany, [3]Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf (CIOABCD), Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Response in Aging-Associated Diseases, and Center for Molecular Medicine Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany, [4]Department of Pharmacology and Personalised Medicine, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Maastricht, Netherlands

Background: Cancer-associated stroke is an increasingly recognised clinical scenario, particularly in patients with lung cancer, who exhibit a substantially elevated risk of thromboembolic complications and poor neurological outcomes. Despite its clinical relevance, the underlying pathophysiological mechanisms remain insufficiently understood, largely due to the lack of preclinical models that adequately reflect the complex interaction between tumorigenesis and cerebral ischaemia.

Objectives: We here aim to establish and validate a translational lung cancer-associated stroke preclinical model, with an initial focus on tumour development and systemic thromboinflammatory alterations prior to the induction of brain ischaemia.

Methods: Lung tumours are induced in conditional $Kras^{LSL\text{-}G12D/+}$; $Trp53^{fl/fl}$ mice via intratracheal administration of Adeno-Cre, modelling key genetic drivers of human non-small cell lung cancer. First, tumour formation is assessed 10 weeks post induction using macroscopic and histopathological analyses.

To investigate cancer-associated systemic alterations relevant to post-stroke outcomes, circulating inflammatory and coagulation-related mediators are analysed. In addition, vascular and inflammatory changes are evaluated to characterise early tumour-induced systemic priming.

Results: Preliminary data from the first cohorts demonstrate successful tumour induction with reproducible lesion formation in the lung. Immunohistochemical analyses demonstrate tumour cell proliferation and local tissue remodelling, accompanied by inflammatory cell infiltration. In parallel, these first assessments indicate systemic alterations, including changes in circulating inflammatory mediators and coagulation-associated factors. Initial analyses of brain tissue suggest subtle alterations in neuronal as well as vascular integrity, pointing towards early tumour-driven systemic effects on the neurovascular unit even in the absence of ischaemia.

Ongoing work aims to further characterise tumour-induced systemic priming and its impact on the brain using targeted and unbiased approaches. In particular, comprehensive transcriptomic profiling will be performed to delineate molecular pathways linking peripheral tumour activity with central nervous system responses. These analyses will identify key drivers of tumour–brain interaction.

Conclusions: We present the first steps towards a translational model of lung cancer–associated stroke, focusing on tumour establishment and systemic priming. This model will enable future studies investigating how malignancy modifies stroke pathophysiology and may provide a platform for developing targeted prevention strategies in high-risk patients.

DGN-WP-495

(Rezidivierende) zerebrale Ischämien: Das Carotid Web als unterschätzter Risikofaktor.

Christine Vogl[1], Mira Schließer[1], Fabian Essig[1], Sebastian Ankenbrand[2], Mirko Pham[2], Christoph Vollmuth[1], Christian Hametner[1]

[1]Neurologie - Uniklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, [2]Neuroradiologie Uniklinik Würzburg, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Ein Carotid Web beschreibt eine netzartige Vorwölbung des fibromatösen Intimaanteils der A. carotis interna (ACI) in das Gefäßlumen. Die lokalen hämodynamischen Veränderungen begünstigen Thrombusbildungen und mögliche ischämische Schlaganfälle.

Ziel: Darstellung einer seltenen Schlaganfallursache und Diskussion eines potenziellen Nutzens einer frühzeitigen interventionellen Therapie.

Ergebnisse: Ein 49-jähriger Patient ohne relevante Vorerkrankungen wurde im Januar 2022 mit hochgradig linkshirnigem Syndrom (NIHSS 17 Punkte) bei Verschluss des Mediahauptstammes links in einer externen Klinik vorgestellt, wo eine systemische Thrombolysetherapie (1h20min nach Symptombeginn) erfolgte. Nach Übernahme an unsere Klinik wurde zusätzlich eine mechanische Thrombektomie durchgeführt (Ergebnis eTICI: 2b67). Während des stationären Verlaufs zeigte sich eine rasche klinische Besserung (NIHSS 0 Punkte, residuelle Pronation im Armhalteversuch rechts). In der sonst unauffälligen Umfelddiagnostik zeigte sich duplexsonographisch ein Intimasegels der ACI links, welches ätiologisch unter Einbezug der retrospektiven Bildauswertung der invasiven Angiographie als Carotid Web eingestuft wurde. Interdisziplinär wurden eine Sekundärprophylaxe mittels Acetylsalicylsäure und halbjährliche duplexsonographische Kontrollen empfohlen, worunter der Patient über 1,5 Jahren klinisch asymptomatisch blieb (NIHSS 0 Punkte). Im September 2023 stellte sich der Patient notfallmäßig mit neu aufgetretener, flüssiger Aphasie (NIHSS 2 Punkte) vor. Eine MRT zeigte als Korrelat akute, bereits FLAIR-demarkierte Ischämien im Versorgungsgebiet der A. cerebri media links. Duplexsonographisch zeigten sich neue Plaqueformationen der ACI links, gleichermaßen lokalisiert wie im Januar 2022. Es erfolgte die interdisziplinäre Entscheidung zur frühelektiven Stentimplantation bei symptomatischem Carotid Web. Der weitere Verlauf blieb stabil; abseits diskreten Wortfindungsstörungen verblieb kein fokal-neurologisches Defizit.

Schlussfolgerung/Diskussion: Das Carotid Web ist eine unterschätzte Ursache (kryptogener) ischämischer Schlaganfälle. Aktuelle Daten zeigen die Überlegenheit einer interventionellen gegenüber einer medikamentösen Therapie in der Prävention von Rezidivereignissen an[1,2], wobei sich bislang kein Trend zugunsten eines Verfahrens (Endarteriektomie vs. Stentimplantation) abzeichnet[2]. Der Fallbericht verdeutlich die potenzielle Rolle der frühzeitigen interventionellen Therapie als individualisierte Sekundärprävention bei symptomatischem Carotid Web. Bei Zufallsbefund eines asymptomatischen Carotid Web hingegen existieren bislang mangels valider Daten keine Therapieempfehlungen[3].

Referenzen:

1. Xenos D, Texakalidis P, Giannopoulos S, Charalampopoulou C, Kontzialis M, Bovis GK, Jahromi B, Potts MB. Clinical characteristics and medical versus interventional management of carotid artery webs: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg. 2026 Mar 13;18(4):950-957. doi: 10.1136/jnis-2025-023130. PMID: 40280762.

2. Khan F, Rehman CA, Fletcher L, Fayad F, Chahien D, Akhai A, Furie K, Yaghi S. Carotid Revascularization Versus Medical Management for Ischemic Stroke with Ipsilateral Carotid Web: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Neurol. 2025 Sep;98(3):625-633. doi: 10.1002/ana.27280. Epub 2025 Jun 12. PMID: 40503762.

3. Zedde M, Stoenoiu MS, Persu A, Pascarella R. Carotid Web: An Update Focusing on Its Relationship With Fibromuscular Dysplasia and Therapeutic Strategy. J Stroke. 2025 May;27(2):169-183. doi: 10.5853/jos.2025.00626. Epub 2025 May 31. PMID: 40494576; PMCID: PMC12152460.

DGN-WP-524

Magnetresonanztomographische (MRT) Detektion von Penumbragewebe im ischämischen Schlaganfall, eine Validierung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Daniel Bergmiller[1], Alexander Schuster[2], Wolf-Dieter Heiss[2], Olivier Zaro-Weber[1,2,3]
[1]Fachbereich Gesundheitswissenschaften, Hochschule Fulda & Campus Fulda der Philipps-Universität Marburg, Fulda, Deutschland, [2]Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung, Köln, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie & Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Die MR-basierte Erkennung des Mismatches mittels Perfusionsbildgebung (DSC-MRT, dynamische Suszeptibilitätskontrast-MRT) und diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) ist die bevorzugte klinische Methode zur Identifizierung des Penumbra-Flusses (PF) beim akuten Schlaganfall.
Fragestellung: Die Leistungsfähigkeit der MR-basierten PF-Erkennung als Ersatzmarker für das infarktgefährdete Gewebe, wie es durch den Goldstandard Positronen-Emissions-Tomographie (PET) definiert wird, ist jedoch Gegenstand von Diskussionen.
Methoden: Bei 8 Patienten mit (sub)akutem Schlaganfall (< 24 Stunden) wurden konsekutive MRT- und PET-Untersuchungen durchgeführt (medianes Alter: 57 Jahre; NIHSS: 14). Der obere PF-Schwellenwert wurde definiert als Zeit bis zum Maximum (Tmax) > 6 Sekunden im DSC-MRT und zerebraler Blutfluss (CBF) < 20 ml/100 g/min im 15O-Wasser-PET. Der untere PF-Schwellenwert (d. h. Infarktkern) wurde definiert als ADC < 620×10^{-6} mm^2/s im MRT und 11C-Flumazenil (FMZ) < 3,2-fache des Mittelwerts der kontralateralen weißen Substanz im PET.
Die Übereinstimmung der sowohl durch MRT als auch durch PET definierten Penumbra-Volumina im Gewebe der grauen Substanz wurde anhand des auf Überlappung basierenden Dice-Koeffizienten (DICE) sowie der auf räumlicher Distanz basierenden Hausdorff-Distanz (HD) bewertet.
Ergebnisse: Die visuelle Analyse durch einen erfahrenen medizinischen Fachmann sowie der volumetrische Vergleich mit einem Dice-Wert von 0,9 und einer HD von 0,3 Voxeln zeigten bei allen Patienten eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den PET- und MRT-basierten Penumbra-Volumina.
Schlussfolgerungen: Die MR-basierte Erkennung von Risikogewebe zeigte, basierend auf zwei volumetrischen Validierungsmetriken, eine hohe Performance bei der Erkennung von Risikogewebe, wie sie durch den Goldstandard PET definiert ist.

DGN-WP-536

Was wissen Schlaganfall-Betroffene über medikamentöse Sekundärprävention? Ergebnisse einer quantitativen Befragung zu Wissen und Informationsbedarfen im StrokeCompass-Projekt

Laura Hofner[1,2], Rafael Bourry[1], Julia Hickstein[3], Götz Thomalla[1], Anne Rahn[3], Christoph Heesen[1,2]
[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), Hamburg, Deutschland, [3]Universität zu Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Sektion für Forschung und Lehre in der Pflege, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Nach einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) besteht ein erhöhtes Risiko für erneute zerebrovaskuläre Ereignisse. Wirksame Behandlungsoptionen zur Senkung des Rezidivrisikos sind verfügbar, die Therapieadhärenz ist jedoch häufig unzureichend. Europäische Studien zeigen heterogene Ergebnisse bezüglich des Wissens Schlaganfall-Betroffener über ihre Erkrankung, relevante Risikofaktoren und verfügbare Therapieoptionen zur Sekundärprävention. Entsprechende Daten für Deutschland fehlen bislang.
Ziele: Die Befragung erfasst das Wissen und den Informationsbedarf von Menschen mit Schlaganfall. Die Erkenntnisse werden zur Entwicklung der komplexen Intervention StrokeCompass genutzt. Dabei handelt es sich um ein pflegegeleitetes Unterstützungsprogramm für Schlaganfall-Betroffene, das die gemeinsame Entscheidungsfindung und Adhärenz in der Sekundärprävention fördern soll. Zudem dienen die Wissensfragen in der Pilotierung der Intervention als Outcome-Instrument.
Fragestellung: Welche Kenntnisse haben Betroffene über die Risikofaktoren und medikamentöse Sekundärprävention eines Schlaganfalls? Welche Informationsangebote wünschen sie sich? Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Wissen und soziodemographischen sowie krankheitsbezogenen Variablen?
Methoden: Die Online-Befragung umfasste 16 Single-Choice-Fragen zu allgemeinem Schlaganfallwissen, Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie, Atherosklerose, Vorhofflimmern) und deren medikamentöser Behandlung. Weiterhin wurden gewünschte Informationsangebote sowie personen- und krankheitsbezogene Daten (u.a. Alter, Bildungsgrad, Risikofaktoren, Medikation) abgefragt. Eingeschlossen wurden erwachsene Personen mit stattgehabtem Schlaganfall oder TIA.
Die Teilnehmenden wurden deutschlandweit über Selbsthilfegruppen, die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe und auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet; zur Quantifizierung des Wissens wurde ein Summenscore (0-16 Punkte) berechnet. Bivariate sowie multivariate, adjustierte Analysen werden berichtet.
Ergebnisse: Die Befragung wurde von 197 Personen vollständig ausgefüllt. 116 Teilnehmende (59%) waren weiblich, das mittlere Alter lag bei 58 Jahren (M=58,3; SD=12,0). Durchschnittlich wurden 9 der 16 Wissensfragen zutreffend beantwortet (M=8,6; SD=2,0). 192 Personen (98%) lösten eine Frage zu Schlaganfallanzeichen korrekt, am zweithäufigsten wurde das Verhalten beim Auftreten von Schlaganfallsymptomen richtig beantwortet (90%).
Am geringsten war der Anteil korrekter Antworten bei vier Fragen zum Abschätzen des Nutzens der Medikamentenwirkung in Zahlen (13-16% der Teilnehmenden) gefolgt von Fragen zu Fettstoffwechselstörungen (37%) und Lipidsenkern (39%).
Schlaganfall-Betroffene mit Vorhofflimmern (n=19) erzielten einen gemittelten Wissensscore von 9,6 (SD=1,5), während Teilnehmende ohne Vorhofflimmern (n=178) im Durchschnitt einen Score von 8,4 (SD=2,0) erreichten. Der Unterschied war statistisch signifikant (t=-2,36; p=,019). Für das Vorliegen anderer Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes, pAVK, KHK) zeigte sich kein Hinweis auf relevante Zusammenhänge mit dem erzielten Wissensscore.
Betroffene gaben primär das Internet (66%), ihre Hausärzt:innen (52%) und Selbsthilfegruppen (43%) als Informationsquellen an. Am häufigsten wünschten sich die Teilnehmenden Inhalte zur langfristigen Behandlung (49%) sowie zu psychischen Auswirkungen (44%) eines Schlaganfalls.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse weisen auf ein moderates Wissen von Schlaganfall-Betroffenen hin, wobei die Abschätzung des zahlenmäßigen Nutzens der medikamentösen Sekundärprävention am schlechtesten erscheint. Patient:innen wünschen sich mehr Informationen zur langfristigen Behandlung eines Schlaganfalls über verschiedene Informationskanäle. Die ausstehenden Analysen können Aufschluss darüber geben, welche Personengruppen einen besonderen Bedarf an Wissensvermittlung aufweisen.

DGN-WP-547

Wall sheer stress in the medial cerebral artery is associated with bleeding localization in deep, intracerebral haemorrhages

Frederic Eberhardt[1], Johanna Rosemarie Leyhe[1], Carla Reinecke-Lüthge[1], Moritz Kirschner[1], Ala Jamous[2], Aria Alimi[3], Sasan Kheirandish[3], Nima Tashakor[3], Artjom Avakian[3], Ilko Maier[1]

[1]Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland, [2]Universitätsmedizin Göttingen, Neuroradiologie, Göttingen, Deutschland, [3]ELPIS Simulation GmbH, Hann.-Münden, Deutschland

Background: Intracerebral haemorrhage (ICH) is the most devastating form of strokes. Various imaging-based markers for hematoma localization, expansion and rebleeding have been described. However, the role of wall sheer stress as a target marker for individualized risk assessment and potential targeted blood pressure therapy is not well investigated.
Objectives: To use an innovative software to simulate flow velocities and wall sheer stress in the MCA in patients with acute, deep ICH.
Methods: Consecutive patients with deep ICH have been consecutively included in this observational study. In a first step, standard CT-angiography with a slice thickness of 0.75 mm was used to create a 3d segmentation of all brain supplying arteries. Second, the stroke quantification software (StroQ) has been used to simulate flow velocities in all intracranial arteries as well as to determine wall sheer stress along the vessel walls of both MCA, respectively (see Figure 1). For this, systemic blood pressure and neurovascular ultrasound (nvUS) derived flow velocities of the extracranial, internal carotid artery and vertebral arteries in their V2-Segment (V2-VA, both "inlet" arteries for the circulus of willis simulation) have been used. The simulated flow velocities of the intracranial arteries have been compared to the nvUS derived velocities to guarantee accuracy. Simulated maximum and mean WSS of the ICH-patients then were compared to a cohort of patients without ICH (minor stroke patients).

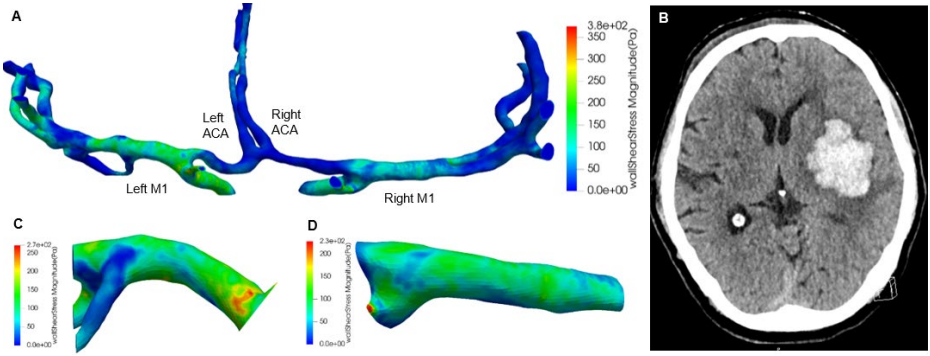


Figure 1: Use-Case I - (A) Wall Shear Stress (WSS in Pa) of the medial cerebral artery (MCA) in (B) a patient with haemorrhagic stroke. (C) Note the increased WSS in the MCA left (D) compared to unaffected, contralateral MCA.

Results: Twenty-five ICH-patients (mean age 68.1 ± 16.5, 75% male) were included. Nineteen (76%) patients bad basal ganglia ICH, remaining patients had a thalamic ICH. In 15 (60%) patients, an additional intraventricular haemorrhage was detected. Simulated peak systolic velocities (PSV) in the MCA were comparable to nvUS derived PSVs (right MCA: 106.2 cm/s vs 112.9 cm/s, p=0.262 and left MCA: 120.2 cm/s vs 148.9 cm/s, p=0.118). In the ICH-group, ipsilateral mean WSS in the MCA was higher compared to the corresponding MCA of a control group (36.3 Pa vs. 19.8 Pa, p=0.016). For maximum WSS, simulated values showed a non-statistically significant trend towards higher values in the ipsilateral MCA (150.9 Pa vs 101.7 Pa, p=0.128).
Conclusions: WSS of the MCA might represent a target marker for ICH risk, which potentially could be modified by lowering systemic blood pressures. If high WSS in the MCA might also represent a marker for hematoma expansion and re-bleeding is a matter of ongoing analysis.

DGN-WP-549

Access-site complications are associated with worse clinical outcome after mechanical thrombectomy for the treatment of large vessel occlusion stroke – a retrospective analysis of the German Stroke Registry

Kerellos Shehata[1], Felix Roth[1], Ala Jamous[2], Marielle Sophie Ernst[2], Mathias Bähr[1], Ilko Maier[1]
[1]Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland, [2]Universitätsmedizin Göttingen, Neuroradiologie, Göttingen, Deutschland

Background: Access-site complications (ASC) are recognized adverse events following endovascular procedures. Their impact on clinical outcomes after mechanical thrombectomy (MT) in patients with acute ischemic stroke remains incompletely understood.
Methods: We conducted a retrospective analysis of the German Stroke Register including patients treated between 2015 and 2021. Overall, 12,842 patients undergoing MT or experiencing neurological deterioration were identified. Due to missing data, the final comparative analysis was performed using propensity-score matching in R Studio, including 563 patients with access-site complications and 563 matched controls without complications. Matching was based on demographic variables, treatment center, vascular risk factors, premedication, baseline clinical severity, imaging characteristics, and acute stroke treatment parameters.
Results: Access-site complications occurred in 720 patients overall. In the propensity-score–matched cohort, no significant differences were observed between patients with and without ASC regarding length of hospital stay or NIHSS at discharge. A favorable functional outcome (modified Rankin Scale [mRS] 0–3) was observed less frequently in patients with ASC compared to controls at discharge (9.8% vs. 18.3%), whereas poor outcome (mRS 4–6) was more common in patients with ASC (40.6% vs. 31.3%; $p < 0.001$). At 90 days, favorable functional outcome remained significantly less frequent in patients with ASC (12.0% vs. 22.1%), while poor outcome occurred more often (38.4% vs. 27.5%; $p < 0.001$).
Conclusions: Access-site complications after MT were independently associated with worse short- and mid-term functional outcomes. These findings underscore the clinical importance of strategies aimed at preventing access-site complications to improve long-term outcomes after mechanical thrombectomy.

DGN-YT-20

Voll-automatisierte Segmentierung der kortikalen oberflächlichen Siderose in magnetresonanztomographischen Aufnahmen

Antonia Zachariadis[1], Yuan Cao[2], Seraphine Zubel[3], Daniel Behme[3], Kersten Villringer[4], Stefanie Schreiber[1,5], José Bernal[2,5,6,7,8], Katja Neumann[1]

[1]Klinik der Neurologie, Universitätsklinik Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [2]Department of Artificial Intelligence in Biomedical Engineering (AIBE), Technische Fakultät, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Deutschland, [3]Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinik Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [4]Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [5]Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Deutschland, [6]Medizinische Fakultät, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Deutschland, [7]Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND), Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland, [8]Institute for Neuroscience and Cardiovascular Research, Row Fogo Centre for Research into Ageing and The Brain, Department of Neuroimaging Sciences, The University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

Hintergrund: Die kortikale superfizielle Siderose (cSS) ist ein Bildgebungsmarker der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA), die oft komorbid zur Alzheimer Erkrankung (AD) auftritt. Das Vorhandenseid einer cSS schließt Patienten jedoch von einer Amyloid-ß-Immuntherapie zur Behandlung der AD aus. Überdies definiert das Ausmaß der cSS das Risiko zukünftiger intrazerebraler Hämorrhagien (ICH). Etablierte, rein visuelle Klassifikationssysteme, wie die Multifokalitätsskala, können subtile Veränderungen und Progressionen der cSS nur eingeschränkt erfassen. Eine erst kürzlich vorgestellte semi-automatische Segmentierungsmethode der cSS kann das Ausmaß der cSS zwar quantisieren, erfordert jedoch weiterhin aufwendige manuelle Eingriffe und visuelle Kontrollen. Eine voll-automatische Segmentierungsmethode der cSS existiert bisher nicht.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer robusten, voll-automatisierten Methode zur Segmentierung und quantitativen Analysen der cSS basierend auf blutsensitiven magnetresonanztomographischen (MRT)-Aufnahmen.

Methoden: Die cSS stellt sich als linienförmige, kurvilineare Hypointensität entlang der kortikalen Oberfläche auf blutsensitiven (T2*, SWI) MRTs dar. Zur voll-automatisierten cSS-Segmentierung wird eine Methode entwickelt, bei der basierend auf morphologischen Annahmen synthetisch erzeugte cSS-Abbildungen zum Trainieren eines neuronalen Netzwerkes verwendet werden. Zur Validierung der Methode werden die Ergebnisse mit manuell segmentierten cSS an klinischen Routine-MRTs verglichen. Zur Abgrenzung gegenüber anderen hypointensen Läsionen werden Lokalisation und Morphologie berücksichtigt, und nur eindeutig definierbare cSS eingeschlossen. Alle Segmentierungen wurden visuell von einer erfahrenden Neuroradiologin überprüft.

Zu weiteren Analysezwecken werden klinische und bildgebende Charakteristika, wie vaskuläre Risikofaktoren, ICH, Mikroblutungen, Fazekas-Grad und CSVD-Score nach Pasi bestimmt.

Ergebnisse: Die voll-automatisierte cSS-Segmentierungsmethode erlaubt die zuverlässige Detektion der cSS (AUROC: 0,991 [IQR 0,987-0,994]) und ermöglicht zudem die exakte Bestimmung von Volumen und Oberfläche der cSS (Abb. 1). Bei bisher 10 ausgewählten Patienten (durchschnittlich 73 Jahre alt, 66% Frauen) mit mittlerem cSS-Schweregrad 2 [Min – Max: 1-4], laut der Multifokalitätsskala**,** betrug das durchschnittliche cSS-Volumen 5,8 ml [Min – Max: 0,5- 27,5 ml] und die durchschnittliche Oberfläche 9.997 mm^2 [Min – Max: 880-40.749 mm^2].

Alle Patienten wiesen vaskuläre Risikofaktoren auf (Hypertonie 100%, Diabetes 17%, Hyperlipidämie 33%). ICH lag bei 50% vor, lobäre Mikroblutungen bei allen Patienten (im Mittel N=5). Zudem zeigten alle Patienten ausgeprägte Marklagerläsionen (Fazekas 4–6 (addiert)) und einen Mikroangiopathie-Schweregrad (CSVD-Score) von durchschnittlich 4,2 [0-6]. Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) lag im Mittel bei 26 Punkten [Min – Max: 23–30]. Der mittlere Zeitaufwand für die manuelle Segmentierung einschließlich visueller Kontrolle lag bei 60 Minuten pro Patienten, während die voll-automatisierte cSS-Segmentierung weniger als 1 Minute erforderte.

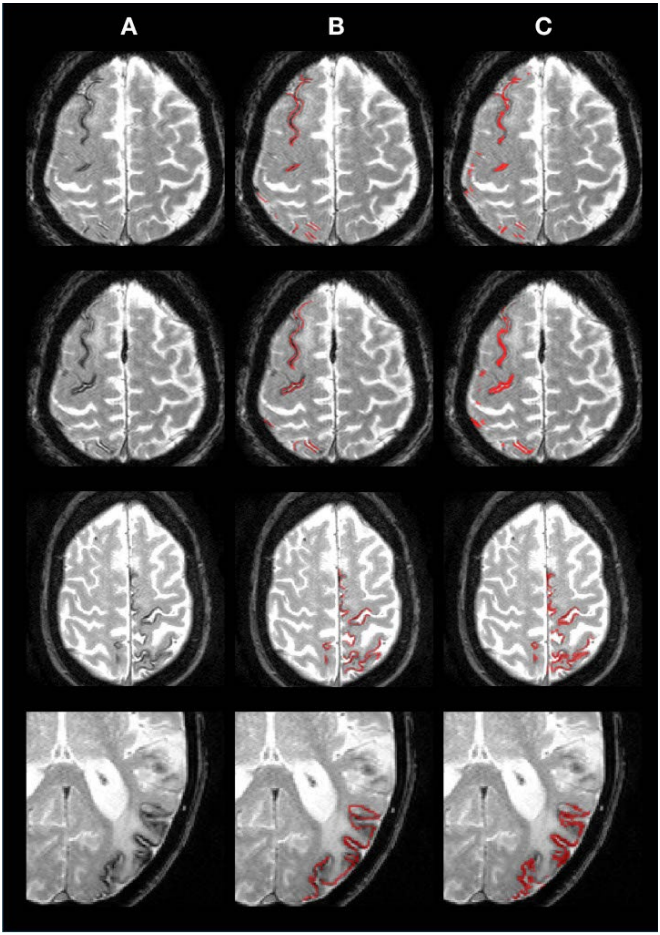


Abb.1: Vergleich der mittels voll-automatisierter (C) und manuell (B) segmentierter kortikalen oberflächlichen Siderose (cSS), dargestellt auf einer axialen, blutsensitiven magnetresonanztomographischen Aufnahme (A) eines beispielhaften Patienten. Die cSS ist rot dargestellt.

Schlussfolgerungen: Die voll-automatisierte Segmentierungsmethode detektiert cSS zuverlässig und zeiteffektiv, und erlaubt eine cSS-Quantifizierung. Longitudinale Veränderungen der cSS im Krankheitsverlauf, sowie unter Therapie können damit präzise dargestellt werden. Die Abklärung vorliegender Kontraindikationen von AD-Patienten vor Beginn, sowie das Monitoring während einer Amyloid-ß-Immuntherapie werden unterstützt. Zukünftig soll die voll-automatisierte Segmentierungsmethode weiter verbessert werden, um auch bei heterogener Datengrundlage robuste und zuverlässige Ergebnisse zu liefern. Dazu ist es u. a. zur Evaluierung nötig, dass cSS zunächst manuell an einer größeren Kohorte segmentiert werden. Auf dem Kongress soll der aktuelle Stand dargestellt werden.

DGN-YT-37

EVD-Indikation bei intracerebralen Blutungen: Ein Modell zur objektiven Entscheidungsfindung?

Felix Heß[1], Hannah Scholz[1], Enayatullah Baki[1], Julian McGinnis[1], Tun Wiltgen[1], Ann-Kathrin Jörger[2], Bernhard Meyer[2], Jan Kirschke[3], Dominik Sepp[3], Kathleen Bernkopf[1], Gerhard Schneider[4], Paul Schmidt[5], Bernhard Hemmer[1], Silke Wunderlich[1], Mark Mühlau[1]

[1]Klinikum Rechts Der Isar Der TUM, Klinik für Neurologie, München, Deutschland, [2]Klinikum Rechts Der Isar, Klinik für Neurochirurgie, München, Deutschland, [3]Klinikum Rechts Der Isar, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, München, Deutschland, [4]Klinikum Rechts Der Isar Der TUM, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, München, Deutschland, [5]Statistische Beratung für Wissenschaft und Forschung, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) ist eine potenziell lebensrettende, aber auch vergleichsweise komplikationsträchtige Maßnahme für Patienten mit spontanen intracerebralen Blutungen (ICB), die sowohl ein Monitoring des intrakraniellen Drucks (ICP) als auch die Ableitung von Liquor cerebrospinalis (CSF) zur Therapie eines akuten Hydrozephalus ermöglicht. Trotz ihrer klinischen Relevanz fehlen bislang standardisierte, objektivierbare Kriterien für die EVD-Indikationsstellung im Falle spontaner ICBs, was zu heterogenen Therapieentscheidungen und einer Dysbalance zwischen Über- und Unterbehandlung führt.

Ziele: Entwicklung eines prädiktiven Modells mit dem Ziel einer objektiven Entscheidungshilfe zur Indikationsstellung einer EVD-Anlage .

Fragestellung: Zunächst sollte anhand gemessener ICP-Werte und CSF-Drainageraten kritisch geprüft werden, ob die Entscheidungen pro bzw. contra EVD-Anlage in unserem Datensatz retrospektiv korrekt waren. Anschließend untersuchten wir, welche klinischen und quantitativ-bildgebenden Merkmale am stärksten mit einer EVD-Indikation assoziiert sind und ob sich auf dieser Basis zuverlässige und objektive Modelle zur Vorhersage der EVD-Indikation entwickeln lassen.

Methoden: Unsere retrospektive monozentrische Kohorte umfasste 558 Patienten mit spontaner ICB, die zwischen 2017 und 2023 an unserem Universitätsklinikum behandelt wurden und bei denen keinerlei Therapielimitationen festgelegt wurden. Die EVD-Indikation wurde anhand standardisierter Schwellenwerte für ICP und CSF-Drainagevolumina reevaluiert. Für die primären Analysen wurde hierzu eine EVD retrospektiv als „EVD nicht indiziert" gewertet, wenn nie ICPs >20mmHg gemessen wurden und zugleich durchgehend niedrige CSF-Drainageraten (<200ml/24h) vorlagen. Fälle, in denen die EVD-Anlage initial verpasst wurde und erst im späteren Verlauf erfolgte (z.B. bei progredientem Hydrocephalus), wurden als „EVD indiziert" gewertet. Anhand dessen wurde der Datensatz dichotomisiert (EVD indiziert vs. nicht indiziert).

Neben klinischen und paraklinischen Daten wurden insbesondere quantitative Imaging-Parameter als potenzielle Prädiktorvariablen untersucht. Hierzu wurden die initialen cCTs zunächst standardisiert visuell auf Blutungslokalisation und Zeichen eines raumfordernden Effekts (Mittellinienverlagerung, Hirnstammkompression) untersucht. Zusätzlich wurden mehrere nnU-Net-Modelle zur Quantifizierung morphometrischer Blutungsparameter (Volumina intraparenchymaler und intraventrikulärer Blutanteile sowie des perifokalen Ödems) sowie der Ventrikelweite (als Indikator eines Liquoraufstaus) trainiert und angewendet.

Zur Vorhersage der EVD-Indikation wurden verschiedene logistische Regressions- und Machine-Learning-Modelle evaluiert. Out-of-Fold-Predictions und Performance-Maße dienten der Modellselektion und -validierung. Als Sensitivitätsanalyse wurden alle Analysen zudem mit einem zweiten Cut-Off (EVD indiziert wenn ICP>25mmHg und/oder Drainagerate >250ml/24h) wiederholt.

Ergebnisse: Von 558 Patienten erhielten 177 eine EVD (31%). In 159 Fällen wurde eine EVD retrospektiv als indiziert und in 399 Fällen als nicht indiziert klassifiziert. Ein logistisches Regressionsmodell (ElasticNet) zeigte mit einer AUC von 0,93 die beste Kombination aus Diskriminationsleistung und begrenzter Modellkomplexität. Die stärksten Prädiktoren der EVD-Indikation waren bildgebende Zeichen eines raumfordernden Effekts (Hirnstammkompression, Mittellinienverlagerung), Volumina von intraparenchymalen und intraventrikulären Blutanteilen sowie Ventrikelvolumina, ergänzt um NIHSS

bei Aufnahme und Patientenalter (P jeweils <0.001). Das Modell erwies sich über verschiedene Schwellenwerte hinweg als robust, und die Validierungsanalysen legten nahe, dass ein relevanter (65%) Anteil klinisch primär verpasster EVD-Indikationen durch das Modell bereits bei Aufnahme detektiert worden wäre.
Schlussfolgerungen: Die Prädiktion der EVD-Indikationsstellung bei ICB-Patienten anhand eines Modells basierend auf objektivierbaren klinischen und Bildgebungsdaten erscheint prinzipiell umsetzbar, erfordert jedoch zunächst weitere Validierung.

DGN-YT-46

What have patients learnt about their disease? Patient understanding of their diagnosis and risk factors after minor stroke and Transient Ischemic Attack

Leonie Berger[1], Christian Roth[2], Johannes Matthaei[2]
[1]University of Southampton, Faculty of Medicine, Southampton, United Kingdom, [2]Klinikum Kassel, Klinik für Neurologie, Kassel, Deutschland

Background: In the current shortage of healthcare professionals, fewer educational conversations take place with patients about their stroke diagnosis and the possibilities to reduce their risk. Additionally, the average hospital stay for Transient Ischemic Attack (TIA) patients has declined, limiting opportunities for doctor-patient interaction. This is problematic given that lifestyle modification is an important measure of secondary stroke prevention.
Objectives: To investigate the extend of knowledge patients have regarding stroke risk factors and lifestyle modifications and any sociodemographic knowledge trends. By determining current patient knowledge, the impact of an upcoming educational campaign on risk reduction will be measurable.
Methods Questionnaires assessing risk factor knowledge, lifestyle modification and personal risk awareness were distributed to patients on the stroke unit of Klinikum Kassel, with follow-up after 3 months to assess knowledge changes. Only TIA and minor stroke patients (NIHSS ≤4) were included. Statistical analysis was carried out in relation to the risk factors in their medical record.
Results: 137 responses were analysed. Females were found to have significantly higher risk factor knowledge compared to males (F=3.3 ±1.7 vs. M=2.8 ±1.5; p = 0.036), and patients aged >79 years significantly lower knowledge than younger groups (p_adj = 0.010–0.021). Agreement between self-reported and clinically diagnosed risk factors was only significant for atrial fibrillation, diabetes, smoking and obesity. A significant knowledge-behaviour gap (Z=-6.228, p<0.001) was found with an average knowledge score of 2 ±1.3 lifestyle changes, but only 1.13 ±1.1 changes implemented. Three month follow-up found a significant increase in risk factor knowledge of 0.79 points (p=0.044).
Conclusions: Substantial gaps in patient knowledge on stroke risk factors and lifestyle modifications were identified. This emphasises the need for improved education strategies within the constraints of short inpatient stay. Follow-up results suggest that post-stroke education could be effective, indicating potential for the campaign to reduce secondary stroke burden.

DGN-YT-71

NICE-Läsionen nach endovaskulärer Therapie mittels Flow-Diverter: Eine Fallvorstellung

Frederike Weygandt[1], Joachim Röther[1]
[1]Asklepios Klinik Altona, Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die endovaskuläre Versorgung von intrazerebralen Aneurysmen gehört zu den Haupttherapien und wird jährlich millionenfach weltweit durchgeführt. Als unerwünschte Ereignisse sind thrombembolische Ereignisse oder Aneurysmaperforationen bekannt. Das verzögerte Auftreten von NICE (non-ischemic cerebral enhancing) Läsionen, welche sich im MRT darstellen, ist eine seltene Komplikation mit Inzidenzen von 0,05% bis 0,9%. Als eine Ursache hierfür wird eine Entzündungsreaktion auf den PLGA-Abrieb gesehen. Das PLGA (Polyglycolic-Polylactid Acid), ein Copolymer, wird als Beschichtung des Kathetermaterials, der Coils und Stents bei endovaskulären Verfahren genutzt. Weitere Ursachen können eine Nickelallergie oder eine zerebrale metallische Hypersensitivität sein. Die Reaktion kann in einem variablen Zeitraum von wenigen Tagen bis mehreren Monaten nach Intervention auftreten.
Bei einigen Patienten konnten im Anschluss allergische Reaktionen auf die verwendeten Polymere oder andere verwendete Substanzen nachgewiesen werden. Als Therapie hat sich die Gabe von Glucocorticoiden bewährt. Bei weiterer Verschlechterung sind Therapieversuche mit Methotrexat, Azathioprin, Mykophenolat Mofetil, Rituximab, Cyclophosphamid und Tocilizumab beschrieben. Zum aktuellen Zeitpunkt ist keine endgültige Aussage zur Wirksamkeit der Therapien möglich bei den zu geringen Fallzahlen.
Als Symptome auf die NICE-Läsionen werden häufig Kopfschmerzen beschrieben, ebenso fokal neurologische Defizite, epileptische Anfälle und kognitive Defizite. Asymptomatische Verläufe und Spontanremissionen sind ebenfalls möglich.
Methoden: Vorstellung eines Falles einer 28-jährigen Frau mit NICE-Läsionen nach Versorgung eines inzidentellen ACI-Aneurysmas mittels Flow-Diverter
Fallpräsentation: Eine 28-jährige Frau stellte sich elektiv zur Versorgung eines inzidentellen ACI-Aneurysmas links mittels eines Flow-Diverters vor, nach dem Eingriff erfolgte eine temporäre Gabe von Tirofiban und ein Loading mit Ticagrelor, zuvor war bereits eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel erfolgt, zweiteres wurde bei mangelnder Wirksamkeit abgesetzt. Zwei Monate später erfolgte eine notfallmäßige Vorstellung in der Notaufnahme mit rezidivierenden Kribbelparästhesien in der rechten Hand. Eine cMRT zeigte NICE-Läsionen im Sinne einer granulomatösen parenchymatösen Entzündung links frontal und eine hochgradige Stenose im Flow-Diverter mit Perfusionsverzögerung im linken Media- und Anteriorstromgebiet. Die Symptomatik wurde als transitorisch ischämische Attacke bei hämodynamisch relevanter Stenose gewertet. In einer DSA stellte sich eine Verkürzung und Formveränderung des Flow-Diverters mit einer Intimahyperplasie dar. Es erfolgte der Beginn einer Therapie mit Glucocorticoiden. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationsreich.
Die Patientin entwickelte fokale Anfälle unter weiterer Zunahme der NICE-Läsionen. Und es erfolgte eine Eskalation der Immunsuppresion mit Methotrexat zusätzlich zu den Glucocorticoiden und eine anfallssupprimierende Therapie mit Levetiracetam. Nach Rückgang der Läsionen im MRT erfolgte bei einem Cushing-Syndrom eine Reduktion der Glucocorticoide, anschließend zeigte sich wieder eine Zunahme der Läsionen und zusätzlich eine Unverträglichkeit gegen das Methotrexat. Weitere Kontrolluntersuchungen stehen im laufenden Jahr an und eine weitere Eskalation der Therapie wird diskutiert.
Schlussfolgerungen: NICE-Läsionen sind eine seltene Komplikation nach endovaskulären Eingriffen, welche mit und ohne neurologische Symptomatik einhergehen können. Regelmäßige MRT-Kontrollen sind relevant für das schnelle Erkennen der Läsionen und das schnelle Einleiten einer Therapie mit Glucocorticoiden bei symptomatischen Läsionen. Weitere Studien zur besseren Einschätzung der Eskalationstherapien sind notwendig.

DGN-YT-75

White Matter Hyperintensity Multispot Lesions Associate With CSF Aβ40 in Cerebral Amyloid Angiopathy with Hemorrhagic Onset

Melis Taş[1], Stefanie Schreiber[1], Philipp Arndt[1]
[1]*Department of Neurology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany*

Background: White matter hyperintensity (WMH) multispot lesions have recently been proposed as a supportive non-hemorrhagic MRI marker of cerebral amyloid angiopathy (CAA) and are included in the Boston criteria version 2.0. Their biological relevance and relationship to vascular amyloid pathology across clinical phenotypes remain unclear.
Objectives: To investigate the association between WMH multispot lesions and cerebrospinal fluid (CSF) amyloid-β biomarkers in probable CAA.
Question: Do WMH multispot lesions reflect vascular amyloid pathology in CAA?
Methods: We retrospectively analyzed patients with probable CAA from a prospectively maintained small vessel disease database with available CSF amyloid-β biomarkers and brain MRI. WMH multispot lesions were visually quantified on axial FLAIR images. Associations with CSF biomarkers were assessed using multivariable linear regression adjusted for age and neuroimaging markers of CAA, with stratification by clinical presentation (hemorrhagic onset, i.e. lobar intracerebral hemorrhage or convexity subarachnoid hemorrhage, vs. non-hemorrhagic onset).
Results: The cohort comprised 71 patients (mean age 76 years, 41% female, 33 hemorrhagic, 38 non-hemorrhagic onset). Higher WMH multispot lesion counts were associated with greater WMH burden and increased centrum semiovale perivascular spaces. A significant association between CSF $A\beta_{40}$ and WMH multispot lesions was found in CAA with hemorrhagic onset but not in those without (interaction β=–0.33; P=0.032), independent of confounders. No association was observed for the CSF $A\beta_{42/40}$ ratio.
Conclusions: WMH multispot lesions are associated with CSF $A\beta_{40}$ in CAA with hemorrhagic onset, supporting their link to vascular amyloid pathology. These findings may explain the diagnostic relevance of non-hemorrhagic imaging markers in lobar intracerebral hemorrhage.

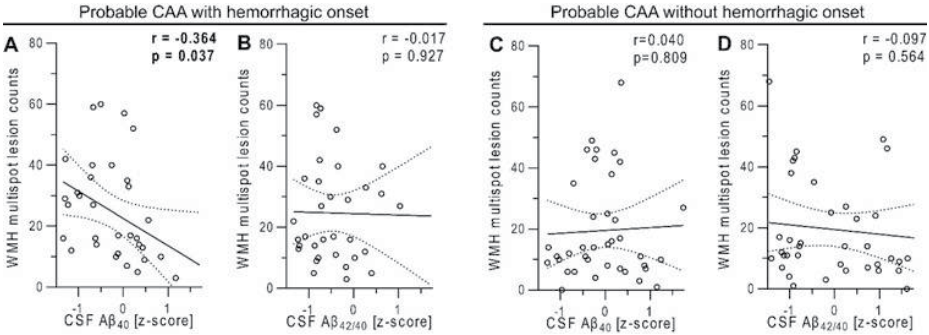


Figure 1. Scatterplots showing associations between WMH multisport lesion counts and CSF amyloid-β biomarkers in CAA. In probable CAA with hemorrhagic onset (i.e., with initial lobar intracerebral hemorrhage or convexity subarachnoid hemorrhage), WMH multisport lesion counts were negatively correlated with CSF $A\beta_{40}$ levels (A) but not $A\beta_{42/40}$ ratios (B). In probable CAA without hemorrhagic onset, no significant associations were observed between WMH multisport lesion counts and CSF Aβ biomarkers (C, D). Each dot represents an individual patient. Regression lines represent linear fit with 95% confidence intervals.
Abbreviations: CAA, cerebral amyloid angiopathy, CSF, cerebrospinal fluid, WMH, white matter hyperintensities.

Independent Variable	B (SE)	Beta	p-value
CSF $A\beta_{40}$ × Hemorrhagic onset	-11.47 (5.22)	-0.33	0.032
Hemorrhagic onset (yes)	1.96 (4.14)	0.06	0.638
CSF $A\beta_{40}$	3.01 (3.39)	0.13	0.379
Age	-0.16 (0.26)	-0.07	0.547
Lobar microbleed counts	0.01 (0.02)	0.03	0.804
Presence of cortical superficial siderosis	-1.59 (4.58)	-0.05	0.730
WMH Fazekas scale	4.29 (1.26)	0.38	0.001
Centrum semiovale PVS counts	0.48 (0.17)	0.34	0.005

Table 1. Multivariable linear regression model examining the association between WMH multispot lesion counts and CSF Aβ biomarkers in CAA patients. The model included between WMH multispot lesion counts as the dependent variable and was adjusted for age, number of lobar microbleeds, presence of cortical superficial siderosis, total WMH Fazekas scale, and centrum semiovale PVS counts.
Abbreviations: Aβ, beta-amyloid; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CSF, cerebrospinal fluid; PVS, perivascular spaces; WMH, white matter hyperintensities.

DGN-YT-99

Motivationssteigerung in der Neurorehabilitation: Der Einfluss von Bewegungstherapie auf das Belohnungssystem und das motorische Lernen nach einem Schlaganfall

Karoline Tiroke[1], Helene Prochaska[1], Ulrike Teschner[1], Alexander Schmidt[1], Stefan Brodoehl[1,2], Carsten Klingner[1,2], Franziska Wagner[1,3]
[1]Universitätsklinikum Jena, Biomagnetisches Zentrum, Jena, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Ein Schlaganfall führt häufig zu anhaltenden Einschränkungen von Mobilität, Selbstständigkeit und Lebensqualität. Zugleich sind die ersten Monate nach Schlaganfall durch neuroplastische Reorganisationsprozesse geprägt und gelten als sensibles Zeitfenster für rehabilitationsbedingte Funktionsgewinne.
Neben motorischen Defiziten sind auch motivationale Prozesse für den Rehabilitationserfolg relevant. Vorarbeiten weisen darauf hin, dass Schlaganfälle mit einer Dysfunktion belohnungsbezogener Netzwerke einhergehen. Vor diesem Hintergrund erscheint körperliche Aktivität nicht nur als motorischer Trainingsreiz, sondern auch als Modulator psychischer Prozesse. Sie kann Stimmung, Motivation und depressive Symptomatik beeinflussen und damit zentrale Voraussetzungen für Lernen und Rehabilitation mitbestimmen.
Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ergänzt diesen Ansatz auf physiologischer Ebene, da sie sowohl körperliche Aktivität als auch die autonome Regulationslage widerspiegelt. Niedrige HRV ist mit erhöhter Stressbelastung, reduzierter parasympathischer Aktivität und einem ungünstigeren funktionellen Verlauf nach Schlaganfall assoziiert und kann daher als Biomarker für Aktivierungs- und Erholungskapazität dienen.
Ziele: Ziel unserer Studie ist es, den Einfluss gesteigerter körperlicher Aktivität auf das motorische Lernen im sensiblen Zeitfenster nach Schlaganfall zu untersuchen. Zentrale Fragestellung ist, ob körperliche Aktivität als Verstärker rehabilitationsrelevanter Lernprozesse wirken kann. Die HRV wird als Marker autonomer Regulations- und Erholungskapazität betrachtet.

Fragestellung: Die Studie untersucht, ob gesteigerte körperliche Aktivität in der subakuten Phase nach Schlaganfall mit erhöhter Belohnungssensitivität, geringerer depressiver Symptomlast und verbessertem motorischen Lernen einhergeht. Weiterhin wird geprüft, ob höhere körperliche Aktivität mit einer stärkeren funktionellen Konnektivität innerhalb motorischer und belohnungsbezogener Netzwerke assoziiert ist. Zusätzlich wird untersucht, ob HRV-Parameter den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, autonomer Regulation und funktionellem Outcome abbilden und damit als prädiktive Marker der Rehabilitationskapazität nach Schlaganfall geeignet sind.
Methoden: In dieser randomisierten, monozentrischen Cross-Over-Studie wurden unterschiedliche neurokognitive und physiologische Parameter untersucht. Die Intervention stellte dabei eine Steigerung der täglichen Schrittzahl für den Zeitraum einer Woche dar. Zur Erfassung der Aktivität des Belohnungssystems wurde der Monetary Incentive Delay Task (MID) eingesetzt, während motorisches Lernen mithilfe des Sequence Reaction Time Task (SRT) untersucht wurde. Ergänzend wurden MRT-Messungen (s&fMRT) durchgeführt, um Veränderungen in der funktionellen Konnektivität motorischer und belohnungsassoziierter Netzwerke zu analysieren.
Darüber hinaus erhielten alle Proband*innen Fitnesstracker, mit denen die tägliche Schrittzahl sowie Daten zur Herzfrequenzvariabilität (HRV) kontinuierlich erfasst wurden.

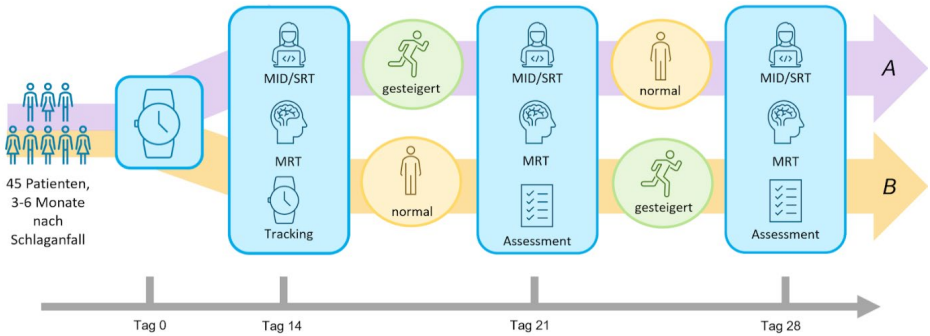


Abbildung 1. Studiendesign: Übersicht über die Crossover-Studie, Tag 0: Einschluss mit Assessment und neurologischer Untersuchung, Tag 14, 21 und 28: Messtage

Ergebnisse: Die Analyse der MID-Daten zeigt aktuell einen Trend, der auf einen möglichen Einfluss körperlicher Aktivität auf das Belohnungssystem hindeutet.
Im SRT-Paradigma zeigte sich nach der Intervention eine signifikante Verbesserung der Reaktionszeit.
Die Auswertung der HRV-Daten steht derzeit noch aus und wird im Rahmen der weiteren Analysen ergänzt.
Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der bisherigen Analysen deuten darauf hin, dass körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf motorisches Lernen nach Schlaganfällen hat. Darüber hinaus zeigt sich ein Trend, dass körperliche Aktivität auch das Belohnungssystem beeinflusst. Diese Befunde sprechen dafür, dass körperliche Aktivität ein vielversprechender Ansatz zur Unterstützung von Lern- und Anpassungsprozessen nach Schlaganfällen sein könnte. Besonders relevant ist dies vor dem Hintergrund, dass körperliche Aktivität einen nicht-pharmakologischen, nicht-invasiven und leicht umsetzbaren Rehabilitationsansatz darstellt, der insbesondere bei Patient*innen mit Minor-Stroke in bestehende Therapie- und Rehabilitationskonzepte integriert werden könnte.

Schmerz

DGN-IN-18

Individualized treatment with OnabotA in patients with chronic migraine: Real-world data from German headache centres

Charly Gaul[1], Gudrun Goßrau-Solimena[2], Klaus Koschatzky[3], Erik Cederfjaell[4], Yanan Dong[5], Ziling Mao[5], Carmina Silaidos[4], Hartmut Göbel[6]

[1]Headache Centre Frankfurt, Frankfurt/Main, Germany, [2]Interdisciplinary Pain Center, University Hospital and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Germany, [3]MVZ Spezielle Schmerztherapie und Palliativmedizin GbR, Chemnitz, Deutschland, [4]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany, [5]AbbVie, Chicago, United States, [6]Schmerzklinik Kiel, Kiel, Deutschland

Background: The BOTTOM study was a multicenter retrospective chart review to assess the real-world use of OnabotulinumtoxinA (OnaBotA) in patients with chronic migraine (CM) in Germany. Patients suffering from CM are a heterogenous group and have a high burden of disease requiring tailored treatment. The primary endpoint of the study was the change in monthly headache days from start of OnaBotA treatment to the end of the third treatment cycle, however due to incomplete data, the focus here is CM patient disease characteristics and physicians' treatment behavior with OnaBotA in Germany.

Objectives: Increase the understanding of disease characteristics of German CM patients (demographics, disease burden, comorbidities, medication), the physicians treatment behavior (dosing, injection sites, intervals, number of treatment cycles) and their reasons for the applied treatment regimen (pain in specific areas, muscle composition, burden of disease, comorbidities). In addition, OnaBotA therapy acceptance and adherence was also assessed.

Methods: This was a multicenter, non-interventional study conducted in Germany across 28 sites where patients´ chart data were analyzed over a six-months collection period. Primarily neurologists working in private practices or headache centers with over 10 years of OnaBotA experience and a CM patient base of 20-100+ patients performed the study. OnaBotA was used according to the PREEMPT criteria (155-195 Units, 31-39 injection sites, 12 weeks injection interval, in the described muscle groups) with adjustments as per local practice based on patient profile and needs.

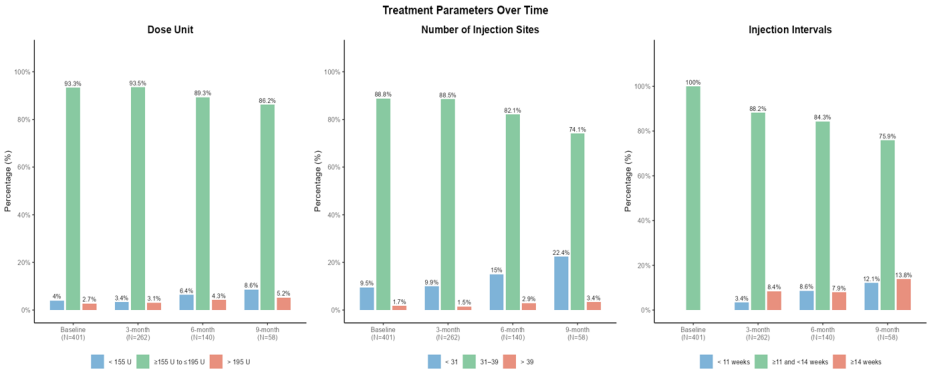


Figure 1. Physicians' treatment behavior with OnabotulinumtoxinA in chronic migraine in Germany.

Results: The study population included 401 CM patients, predominantly female (86.0%) with a mean age of 46.7 years. They were severely affected, as reflected by high monthly headache days (mean 19.0, SD 7.3) and monthly migraine days (mean 14.1, SD 6.4), a high burden of psychiatric and pain-related comorbidities (depression 55.6%, sleep disorders 36.2%, anxiety 14.2%) and numerous prior use of prophylactic treatments, including antidepressants (84.5%), betablockers (83.0%) and antiepileptics (64.1%). While individual PREEMPT criteria for dose (93.7%) and number of injection sites (88.8%) were largely met at baseline (gradually declined at months 3, 6, 12), many patients received additional injections into primarily the masseter muscle (48.0%). Factors that were associated with the choice of treatment regimen were pain in specific areas (60.7%) and comorbidities (46.4%). Patients' acceptance of OnaBotA treatment was considered by physicians as "very high" (60.7%) or "high" (39.3%). Cumulative discontinuation was documented at 53% by 12 months (N = 212); lack of efficacy (59.9%), patient decision (42.9%) and worsening of symptoms (14.6%) were the most common reasons.
Conclusions: The burden of disease in the CM patient population is very high and includes comorbidities, long treatment duration and the need for polytherapy. Individualized adaptations of the PREEMPT injection paradigm is frequently observed in the real-world use of OnaBotA among German physicians to meet the needs of CM patients. Taken together, the results from this study is important for our understanding of the heterogeneity of the CM patient population and underscores the ongoing need for optimized, personalized treatment strategies in CM management in Germany.

DGN-IN-22

Consistency of Effect of Atogepant in the Acute Treatment of Migraine Across Multiple Attacks: Results from the ECLIPSE trial

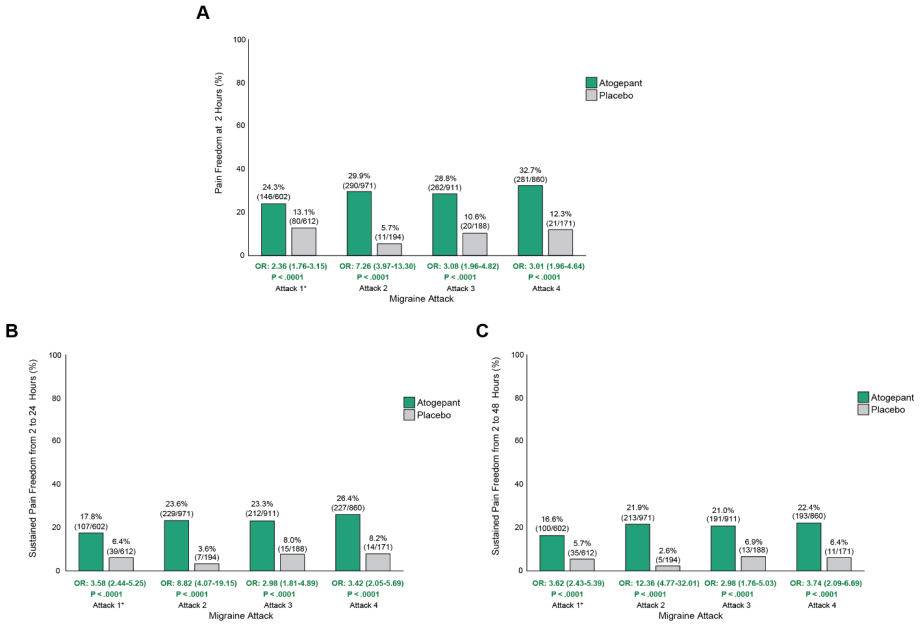
Annelies Van Dycke[1], Elimor Brand-Schieber[2], Raffaele Ornello[3], Miji Lee[4,5], Lei Luo[2], Takao Takeshima[6], Dagny Holle-Lee[7], Cristina Tassorelli[8,9], Karen Carr[2], Krisztian Nagy[2]
[1]Department of Neurology, General Hospital Sint-Jan Bruges, Brugge, Belgium, [2]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States, [3]Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy, [4]Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea, Rep. of South, [5]Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, Rep. of South, [6]Saitama Medical University Hospital, Saitama, Japan, [7]Department of Neurology, West German Headache and Vertigo Center Essen, University of Essen, Essen, Germany, [8]Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy, [9]Headache Science & Neurorehabilitation Centre, IRCCS C. Mondino Foundation, Pavia, Italy

Introduction: Atogepant is an FDA/EMA approved calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for migraine preventive treatment. This analysis evaluated within-participant consistency of effect (CoE) of atogepant 60 mg in the acute treatment of migraine headache and its effect across multiple migraine attacks.
Methods: ECLIPSE was a double-blind (DB), placebo-controlled, multiple-attack, crossover trial evaluating atogepant's efficacy, safety, and tolerability for acute treatment of migraine. Adults with 2-8 monthly moderate-to-severe attacks were randomised to receive atogepant for three qualifying attacks and placebo for one attack during the up to 16-week DB period. CoE was assessed by six prespecified supportive secondary endpoints, defined as achievement of key outcomes in >=2 out of 3 atogepant-treated attacks, pain freedom at 2 hours postdose, pain relief at 2 hours, and sustained pain freedom/pain relief (from 2-24 and 2-48 hours postdose). Efficacy of atogepant versus placebo was evaluated for each of these endpoints across multiple attacks (Attacks 1-4).
Results: Atogepant demonstrated CoE for pain freedom and pain relief at 2 hours, as well as sustained pain freedom and relief from 2-24 and 2-48 hours *(Table 1)*. Across all 4 treated attacks, atogepant demonstrated improvements versus placebo for pain freedom and pain relief at 2 hours, and sustained pain freedom and relief from 2-24 and 2-48 hours (Attack 1, adjusted P<.0001; Attacks 2-4, nominal P<.0001) *(Figures 2-3)*.

Supportive Endpoints – Efficacy	Responder Rate	
	n/N1 (%)	95% CI
Pain freedom at 2 hours after receiving DB atogepant for at least 2 out of 3 attacks	290/1101 (26.3)	(23.7, 28.9)
Pain relief at 2 hours after receiving DB atogepant for at least 2 out of 3 attacks	870/1097 (79.3)	(76.9, 81.7)
Sustained pain freedom 2 to 24 hours after receiving DB atogepant for at least 2 out of 3 attacks	215/1107 (19.4)	(17.1, 21.8)
Sustained pain freedom 2 to 48 hours after receiving DB atogepant for at least 2 out of 3 attacks	187/1108 (16.9)	(14.7, 19.1)
Sustained pain relief 2 to 24 hours after receiving DB atogepant for at least 2 out of 3 attacks	702/1095 (64.1)	(61.3, 67.0)
Sustained pain relief 2 to 48 hours after receiving DB atogepant for at least 2 out of 3 attacks	604/1096 (55.1)	(52.2, 58.1)

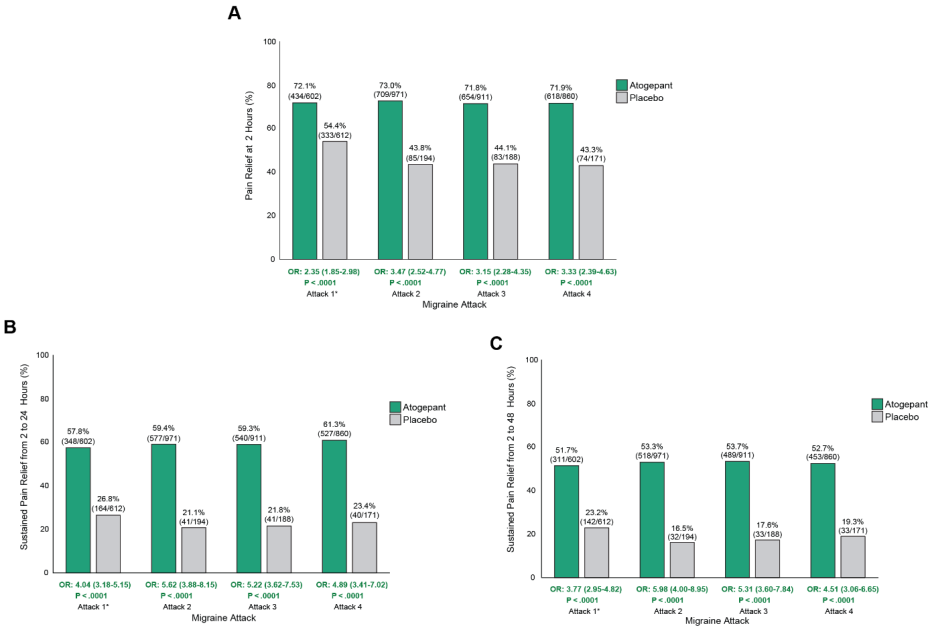
n, number of participants who achieved consistent pain freedom or pain relief for the specified endpoint; N1, number of participants who experienced at least 2 successes (response) or failures (non-response) in the endpoints across at least 2 attacks treated with atogepant during the double-blind period; CI, confidence interval; DB, double-blind
Percentages are calculated as 100 x (n/N1); 95% CI is for the consistency of response endpoint

Table 1: Supportive endpoints for consistency of effect: responder rates across multiple attacks treated with double-blind atogepant.



*Pain freedom (defined as a reduction in headache severity from moderate/severe at baseline [predose] to no pain) at 2 hours, as well as sustained pain freedom from 2 to 24 hours (defined as pain freedom at 2 hours after the double-blind dose with no administration of rescue medication and no occurrence of a mild/moderate/severe headache from 2 to 24 hours), and sustained pain freedom from 2 to 48 hours during the first attack are ranked secondary endpoints. All other P-values are nominal. OR presented with (95% confidence interval).
OR, odds ratio

Figure 2: Proportion of participants achieving pain freedom (A) at 2 hours after double-blind dose, (B) from 2 to 24 hours after double-blind dose, and (C) from 2 to 48 hours after double-blind dose



*Pain relief (defined as the reduction of a moderate/severe migraine headache at baseline [predose] to a mild headache or to no headache) at 2 hours, as well as sustained pain relief from 2 to 24 hours (defined as pain relief at 2 hours after the double-blind dose with no administration of rescue medication and no occurrence of a moderate/severe headache from 2 to 24 hours), and sustained pain relief from 2 to 48 hours during the first attack are ranked secondary endpoints. All other P-values are nominal. OR presented with (95% confidence interval).
OR, odds ratio

Figure 3: Proportion of participants achieving pain relief (A) at 2 hours after double-blind dose; (B) from 2 to 24 hours after double-blind dose, and (C) from 2 to 48 hours after double-blind dose

Conclusions: Among adults with migraine headache, atogepant demonstrated consistency of within-participant effect and showed reliable efficacy compared with placebo across multiple migraine attacks.

This abstract has previously been submitted/published at EAN conference 2026.

DGN-IN-104

Efficacy of Acute Treatment with Atogepant on Migraine Symptoms and Rescue Medication Use Across Multiple Attacks: Results from the ECLIPSE trial

Annelies Van Dycke[1], Karen Carr[2], Raffaele Ornello[3], Miji Lee[4,5], Lei Luo[2], Takao Takeshima[6], Dagny Holle-Lee[7], Cristina Tassorelli[8,9], Elimor Brand-Schieber[2], Krisztian Nagy[2]

[1]Department of Neurology, General Hospital Sint-Jan Bruges, Brugge, Belgium, [2]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States, [3]Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy, [4]Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea, Rep. of South, [5]Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, Rep. of South, [6]Saitama Medical University Hospital, Saitama, Japan, [7]Department of Neurology, West German eadache and Vertigo Center Essen, University of Essen, Essen, Germany, [8]Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy, [9]Headache Science & Neurorehabilitation Centre, IRCCS C. Mondino Foundation, Pavia, Italy

Introduction: Atogepant, an FDA/EMA approved migraine preventive treatment, has recently demonstrated efficacy for the acute treatment of a single migraine attack. This analysis evaluated the efficacy of atogepant 60mg versus placebo for the acute treatment of migraine-related symptoms and rescue medication use across multiple attacks in double-blind (DB) trial.

Methods: ECLIPSE was a DB, placebo-controlled, multiple-attack, crossover trial evaluating atogepant's efficacy, safety, and tolerability for acute treatment of migraine. Adults with 2-8 monthly moderate-to-severe attacks were randomised to receive atogepant for three qualifying attacks and placebo for one attack during the up-to-16-week DB period. This analysis evaluated the proportion of participants achieving absence of the most-bothersome symptom (MBS: photophobia, phonophobia, or nausea) at 2-hours postdose across attacks 1-4. Additionally, the absence of photophobia, phonophobia, and nausea at 2-hours postdose, as well as rescue medication use within 24- and 48-hours postdose, were examined across attacks.

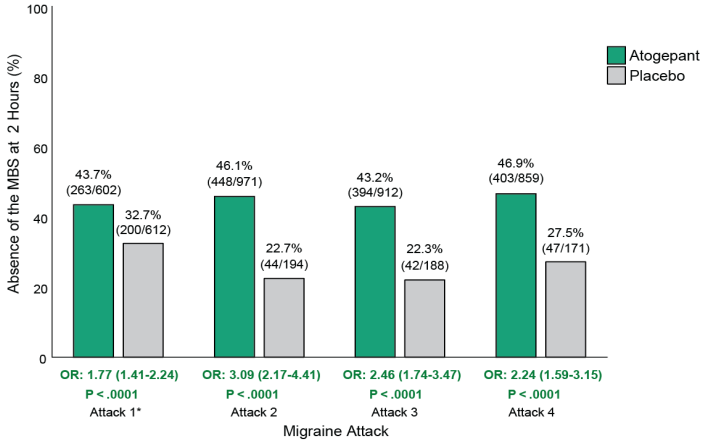


Figure 1: Proportion of participants free from the most bothersome symptom at 2 hours postdose during the double-blind period across multiple attacks.

**Absence of the most bothersome symptom 2 hours postdose during the first treated attack is a secondary endpoint (coprimary for China). All other P-values are nominal. Participants were randomised in a 3:1:1:1 ratio to one of four treatment sequences in which each participant received placebo for 1 qualifying migraine attack and atogepant 60 mg for 3 qualifying migraine attacks during the double-blind period; participants were treated 1:1 with atogepant or placebo, respectively, for attack 1, and 5:1 with atogepant or placebo, respectively, for attacks 2-4.*
Odds ratio presented with (95% confidence interval). MBS, most bothersome symptoms; OR, odds ratio.

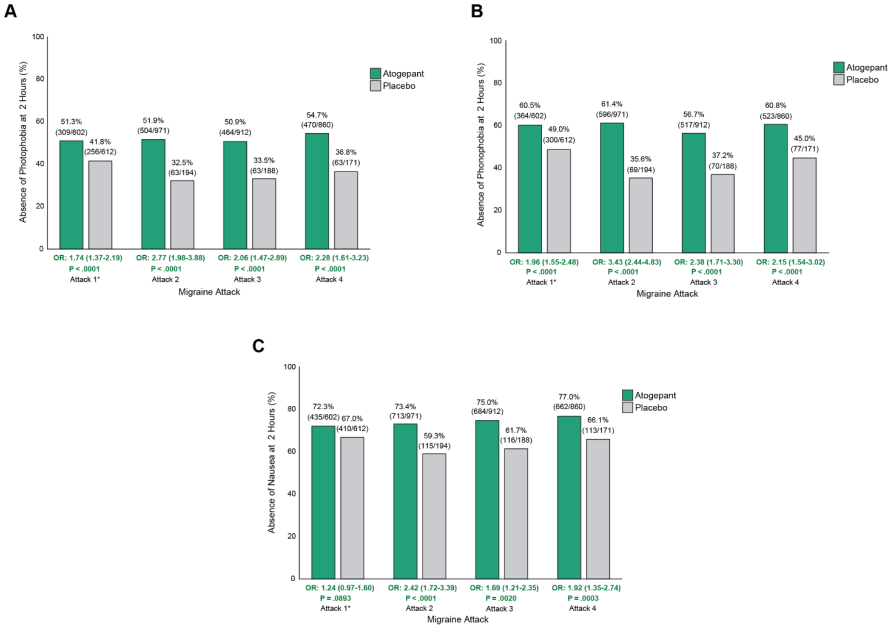


Figure 2: Proportion of participants with absence of photophobia, phonophobia, and nausea at 2 hours postdose during the double-blind period across multiple attacks

**Absence of photophobia, phonophobia, and nausea at 2 hours postdose during the first treated attack are secondary endpoints. All other P-values are nominal. Participants were randomised in a 3:1:1:1 ratio to one of four treatment sequences in which each participant received placebo for 1 qualifying migraine attack and atogepant 60 mg for 3 qualifying migraine attacks during the double-blind period; participants were treated 1:1 with atogepant or placebo, respectively, for attack 1, and 5:1 with atogepant or placebo, respectively, for attacks 2-4. Odds ratio presented with (95% confidence interval). OR, odds ratio.*

	Atogepant	Placebo	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Use of rescue medication within 24 hours, n/N1 (%)				
Attack 1*	91/602 (15.1)	327/613 (53.3)	0.14 (0.11-0.19)	<.0001
Attack 2	178/971 (18.3)	110/194 (56.7)	0.16 (0.11-0.22)	<.0001
Attack 3	150/912 (16.4)	106/188 (56.4)	0.14 (0.10-0.20)	<.0001
Attack 4	133/860 (15.5)	95/171 (55.6)	0.14 (0.10-0.20)	<.0001
Use of rescue medication within 48 hours, n/N1 (%)				
Attack 1	105 /602(17.4)	342/613 (55.8)	0.15 (0.12-0.20)	<.0001
Attack 2	192/971 (19.8)	113/194 (58.2)	0.16 (0.11-0.22)	<.0001
Attack 3	160/912 (17.5)	111/188 (59.0)	0.13 (0.09-0.19)	<.0001
Attack 4	148/860 (17.2)	98/171 (57.3)	0.15 (0.10-0.21)	<.0001

*Use of rescue medication within 24 hours postdose during the first treated attack is a ranked secondary endpoint. All other P-values are nominal. Participants were randomised in a 3:1:1:1 ratio to one of four treatment sequences in which each participant received placebo for 1 qualifying migraine attack and atogepant 60 mg for 3 qualifying migraine attacks during the double-blind period; participants were treated 1:1 with atogepant or placebo, respectively, for attack 1, and 5:1 with atogepant or placebo, respectively, for attacks 2-4.
Odds ratio presented with (95% confidence interval).

Figure 3: Proportion of participants using rescue medication within 24 and 48 hours postdose during the double-blind period across multiple attacks.

Results: Atogepant resulted in a significantly (P<.0001, nominal or ranked secondary as indicated) higher proportion of participants achieving absence of the MBS (OR:1.77-3.09), photophobia (OR:1.74-2.77), and phonophobia (OR:1.96-3.43) 2 hours postdose across attacks 1-4 compared to placebo *(Figures 1, 2)*.
Participants had lower rates of nausea with atogepant, but these results were not significant for the ranked attack *(Figure 2)*. Rescue medication use was lower with atogepant versus placebo across both 24 and 48 hours postdose period amongst all attacks (OR:0.13-0.16; all P<.0001) *(Figure 3)*.
Conclusion: Atogepant demonstrated reliable treatment effect compared to placebo by reducing migraine-related symptoms and the need for rescue medication use across multiple migraine attacks.
This abstract has previously been submitted/published at EAN conference 2026.

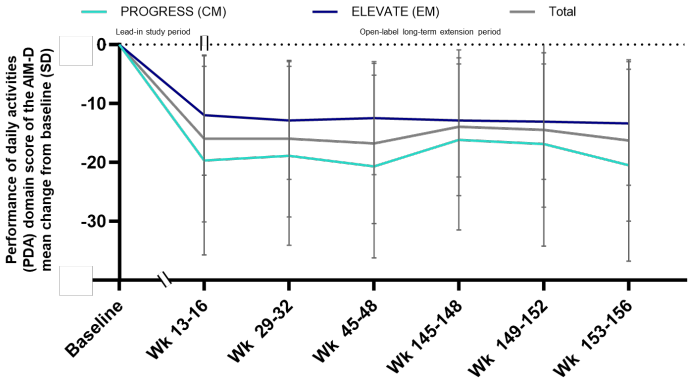
DGN-IN-122

Impact of Atogepant on Functional Outcomes for the Preventive Treatment of Migraine: A Phase 3, Open-Label, 156-Week, Long-Term Safety Extension Study

Messoud Ashina[1,2], Pranav Gandhi[3], Sait Ashina[4], Cristina Tassorelli[5,6], Soo-Jin Cho[7], Rebeka Man[3], Jonathan H. Smith[3], Jonathan Stokes[3], Krisztian Nagy[3], Peter J. Goadsby[8,9]
[1]Danish Headache Center, Department of Neurology, Copenhagen University Hospital – Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, [2]University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, [3]AbbVie, North Chicago, IL, United States, [4]Harvard Medical School, Boston, MA, United States, [5]University of Pavia, Pavia, Italy, [6]IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy, [7]Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea, Rep. of South, [8]King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal, Saudi Arabia, [9]King's College London, London, United Kingdom

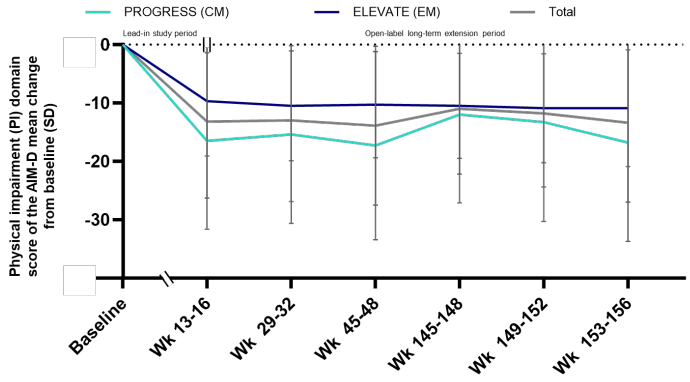
Introduction: Evaluate the long-term impact of atogepant on functional outcomes for the preventive treatment of migraine.
Methods: An open-label, 156-week, long-term safety extension study enrolled adult participants with chronic or episodic migraine who had an inadequate response to 2–4 classes of conventional oral preventive treatment, and completed the lead-in studies PROGRESS or ELEVATE, respectively.
The primary outcome was safety. Clinical efficacy and functional outcomes were prespecified exploratory analyses. Functional outcomes included change from baseline (CFB) in performance of daily activities (PDA) and physical impairment (PI) domain scores of the Activity Impairment in Migraine-Diary (AIM-D) and Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 (MSQv2.1) Role-Function Restrictive (RFR) domain score during 156 weeks.
Results: A total of 529 participants were included in the modified intent-to-treat population (PROGRESS, *n*=285; ELEVATE, *n*=244). Overall safety results were consistent with the known safety profile of atogepant. The mean (SD) change from lead-in study baseline in PDA domain score at weeks 13–16 was -16.0 (14.1), and this reduction (improvement) was consistent at 153–156 weeks [CFB=-16.0 (14.1)] *(Figure 1a)*.
The mean (SD) change from lead-in study baseline in PI domain score at weeks 13–16 was -13.2 (13.1), and this reduction was consistent through 153–156 weeks [CFB=-13.4 (13.6)] *(Figure 1b)*. An improvement in MSQv2.1 RFR scores was demonstrated at week 12 and was consistent at week 156 *(Figure 2)*.
Conclusions: Atogepant demonstrated improvements in functional outcomes at Week 12 and was consistent at 156 (MSQv2.1 RFR), and at Weeks 13–16 and was consistent at 153-156 (PDA and PI).
This abstract has previously been submitted/published at EAN conference 2026.

	Lead-In Study		Total (N = 529)
	PROGRESS (CM) (n = 285)	ELEVATE (EM) (n = 244)	
Lead-in study baseline in PDA domain score of AIM-D, mean (SD)	31.6 (14.9)	18.9 (8.9)	25.6 (13.9)



(a)

	Lead-In Study		Total (N = 529)
	PROGRESS (CM) (n = 285)	ELEVATE (EM) (n = 244)	
Lead-in study baseline in PI domain score of AIM-D, mean (SD)	27.2 (15.9)	15.6 (9.0)	21.7 (14.3)



(b)

Figure 1: Changes from lead-in study baseline in mean Activity Impairment in Migraine-Diary (AIM-D) domains: (a) PDA and (b) PI at weeks 13–16, 29–32, 45–48, 145–148, 149–152, and 153–156 (mITT population)

AIM-D, Activity Impairment in Migraine–Diary; CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; mITT, modified intention-to-treat PI, Physical Impairment; SD, standard deviation; PDA, Performance of Daily Activities Domain.

	Lead-In Study		Total (N = 529)
	PROGRESS (CM) (n = 285)	ELEVATE (EM) (n = 244)	
Lead-in study baseline in Baseline MSQv2.1 RFR, mean, (SD)	40.7 (17.1)	43.1 (15.5)	41.8 (16.4)

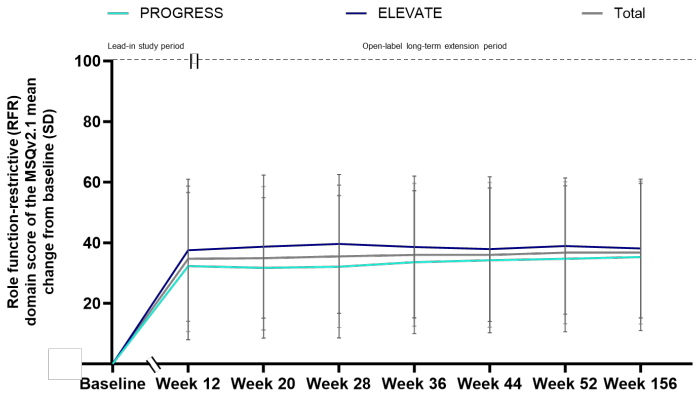


Figure 2: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 (MSQv2.1): Mean changes from lead-in study baseline in MSQv2.1 (A) role function-restrictive (RFR), at Weeks 12, 20, 28, 36, 44, 52, and 156 (in mITT population).
CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; mITT, modified intention-to-treat; MSQv2.1; Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (Version 2.1); RFR, Role Function-Restrictive; SD, standard deviation.

DGN-IN-125

Effect of Atogepant on Cognitive Function Following Acute Treatment of Migraine Across Multiple Attacks: Results from the ECLIPSE trial

Annelies Van Dycke[1], Gina Ahmadyar[2], Elimor Brand-Schieber[2], Colleen Castro[2], Raffaele Ornello[3], Lei Luo[2], Patricia Pozo-Rosich[4,5], Uwe Reuter[6,7], Karen Carr[2], Raquel Gil-Gouveia[8,9]
[1]Department of Neurology, General Hospital Sint-Jan Bruges, Brugge, Belgium, [2]AbbVie Inc., North Chicago, IL, United States, [3]Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy, [4]Headache Unit, Neurology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, [5]Headache and Neurological Pain Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autonoma de Barcelona, Barcelona, Spain, [6]University Hospital Bonn, Bonn, Germany, [7]Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, [8]Neurology Department, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal, [9]Center for Interdisciplinary Research in Health, Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal

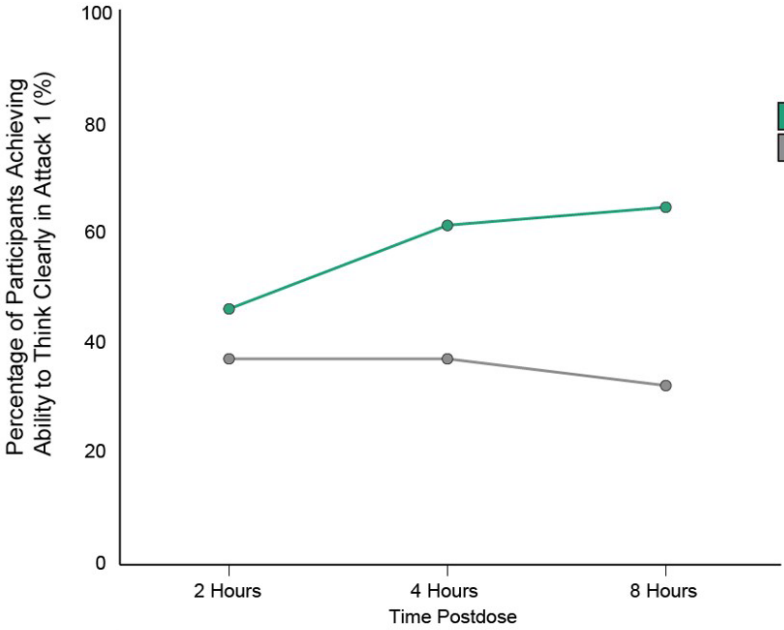
Introduction: Atogepant is approved for the preventive treatment of migraine in adults and has recently demonstrated its efficacy and safety for the acute treatment of migraine. This analysis evaluated the impact of atogepant 60mg administered as needed (PRN) for acute treatment of migraine on cognitive function assessed by the ability to think clearly.
Methods: ECLIPSE was a double-blind (DB), placebo-controlled, multiple-attack, crossover trial evaluating atogepant's efficacy, safety, and tolerability for acute migraine treatment. Adults with 2-8 monthly moderate-to-severe attacks were randomised to receive atogepant for three qualifying attacks and placebo for one attack during the up to 16-week DB

period. Cognitive function scale is a single-item, patient-reported questionnaire measuring participants' difficulty in ability to think clearly, rated from 0 (not difficult at all) to 3 (very difficult). The proportion of participants achieving the ability to think clearly at 2-, 4-, and 8-hours postdose across attacks 1-4 was an additional (exploratory) efficacy endpoint. Data for atogepant and placebo are presented with nominal P-values.

Results: Atogepant treatment resulted in a nominally significant higher proportion of participants achieving the ability to think clearly compared with placebo as early as 2-hours postdose in the first treated attack (OR: 1.78, *(Figure 1)*; this effect increased over time through 4- and 8-hours postdose (OR: 3.39, 3.73, respectively; *(Figure 1)*. A similar reliable response was observed across attacks 2-4 *(Figure 2)*.

Conclusion: A greater proportion of participants treated with atogepant achieved the ability to think clearly compared to placebo as early as 2-hours and up to 8-hours postdose across multiple attacks.

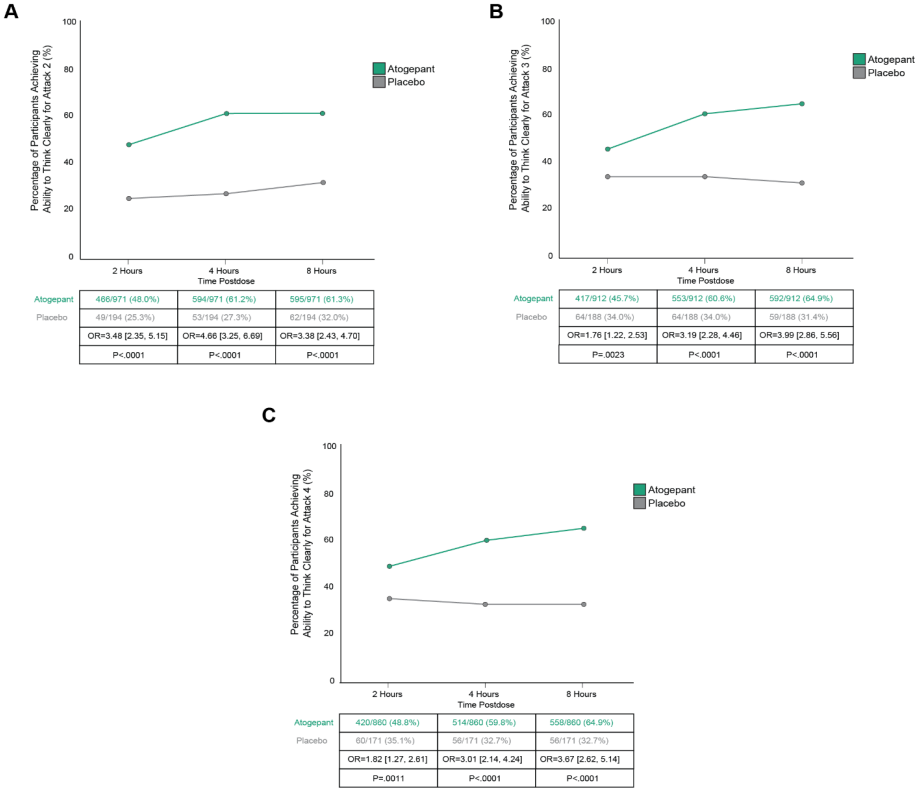
This abstract has previously been submitted/published at EAN conference 2026.



	2 Hours	4 Hours	8 Hours
Atogepant	280/602 (46.5%)	371/602 (61.6%)	383/602 (63.6%)
Placebo	230/613 (37.5%)	230/613 (37.5%)	216/613 (35.2%)
	OR=1.78 [1.37, 2.32]	OR=3.39 [2.63, 4.38]	OR=3.73 [2.92, 4.77]
	P<.0001	P<.0001	P<.0001

All P-values are nominal. Odds ratio presented with [95% confidence interval]. OR, odds ratio.

Figure 1: Proportion of participants who reported "not difficult at all" in ability to think clearly at 2-, 4-, and 8-hours postdose in the first migraine attack.



	2 Hours	4 Hours	8 Hours
Atogepant	466/971 (48.0%)	594/971 (61.2%)	595/971 (61.3%)
Placebo	49/194 (25.3%)	53/194 (27.3%)	62/194 (32.0%)
	OR=3.48 [2.35, 5.15]	OR=4.66 [3.25, 6.69]	OR=3.38 [2.43, 4.70]
	P<.0001	P<.0001	P<.0001

	2 Hours	4 Hours	8 Hours
Atogepant	417/912 (45.7%)	553/912 (60.6%)	592/912 (64.9%)
Placebo	64/188 (34.0%)	64/188 (34.0%)	59/188 (31.4%)
	OR=1.76 [1.22, 2.53]	OR=3.19 [2.28, 4.46]	OR=3.99 [2.86, 5.56]
	P=.0023	P<.0001	P<.0001

	2 Hours	4 Hours	8 Hours
Atogepant	420/860 (48.8%)	514/860 (59.8%)	558/860 (64.9%)
Placebo	60/171 (35.1%)	56/171 (32.7%)	56/171 (32.7%)
	OR=1.82 [1.27, 2.61]	OR=3.01 [2.14, 4.24]	OR=3.67 [2.62, 5.14]
	P=.0011	P<.0001	P<.0001

All P-values are nominal. Odds ratio presented with [95% confidence interval]. OR, odds ratio.

Figure 2: Proportion of participants who reported "not difficult at all" in ability to think clearly at 2-, 4-, and 8-hours postdose across attacks 2, 3, and 4 (A, B, and C, respectively).

DGN-IN-164

IncobotulinumtoxinA in Postherpetic Neuralgia: Sustained Pain Improvement in the PaiNT Phase 2 Study

Nadine Attal[1], Ilona Bicker[2], Irena Pulte[2], Ralf Baron[3], Gudrun Klein[2], Nanna Finnerup[4], Thorin Geister[2], Ullrich Munzel[2], Eric Viel[5]

[1]Paris Saclay University, Hôpital Ambroise Paré, Paris, France, [2]Merz Therapeutics GmbH, Frankfurt/Main, Germany, [3]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Campus Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland, [4]Aarhus University, Aarhus, Denmark, [5]Nîmes University Hospital and Montpellier-Nîmes Faculty of Medicine, Montpellier, France

Introduction: Postherpetic neuralgia (PHN) causes persistent, often debilitating peripheral neuropathic pain (PNP) that can greatly restrict daily life. Many patients continue to struggle due to shortcomings of available treatments, highlighting the need for approaches that can meaningfully ease pain over time. The PaiNT study addresses this need by investigating how average daily pain (ADP) evolves over 20-weeks in patients receiving a single incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A, Xeomin®) treatment.

Methods: The PaiNT study enrolled adults with two distinct PNP conditions: postherpetic neuralgia or PNP following trauma or surgery. Participants received a single subcutaneous treatment of incoBoNT-A at a dose up to 300 units (up to 60 injections) into the painful area. Only PHN participants are included in this analysis. Pain was recorded as average daily pain (ADP) intensity (0-10 NRS) over 20 weeks and changes from baseline were summarized as weekly averages. Responder status was assessed weekly; persistence was summarized as the median number of weeks meeting the threshold during the 20-week follow-up.

Results: Across the 20-week period, ADP intensity improved consistently in favour of incoBoNT-A compared to placebo. The greatest separation between treatment groups occurred at Week 6, when the adjusted mean difference to placebo was −1.14 points ($p = 0.0488$). Responder rates (≥30% and ≥50% pain reduction) were also higher in the incoBoNT-A group throughout the 20-week period. Statistically significant differences in ≥30% response were observed at multiple weeks. IncoBoNT-A showed greater persistence of response across follow-up compared to placebo, with median weeks in response of 16.5 vs 5.5 (≥30%) and 11.0 vs 4.5 (≥50%).

Conclusion: IncoBoNT-A produced a clinically meaningful reduction in ADP intensity, with statistically significant separation from placebo at Week 6 and substantially longer maintenance of ≥30% and ≥50% improvement over 20 weeks, indicating a considerable and stable treatment effect in PHN. Taken together, these findings indicate that a single incoBoNT-A treatment can provide sustained pain relief in PHN and warrant further evaluation in larger confirmatory studies.

DGN-IN-166

Safety and Tolerability of IncobotulinumtoxinA in Peripheral Neuropathic Pain: Findings from PaiNT

Eric Viel[1], Ilona Bicker[2], Irena Pulte[2], Ralf Baron[3], Gudrun Klein[2], Nanna Finnerup[4], Thorin Geister[2], Ullrich Munzel[2], Nadine Attal[5]

[1]Nîmes University Hospital and Montpellier-Nîmes Faculty of Medicine, Montpellier, France, [2]Merz Therapeutics GmbH, Frankfurt/Main, Germany, [3]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Campus Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland, [4]Aarhus University, Aarhus, Denmark, [5]Paris Saclay University, Hôpital Ambroise Paré, Paris, France

Introduction: Subcutaneous administration of incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A, Xeomin®) offers a local therapeutic approach for peripheral neuropathic pain (PNP). As safety is central to the development of such a treatment, the Phase 2 PaiNT study included a comprehensive evaluation of adverse events, toxin-related risks, and injection-site tolerability. This analysis summarizes the safety profile of a single treatment across two enrolled PNP conditions (postherpetic neuralgia and PNP due to nerve injury), with particular attention to local reactions and treatment tolerability.

Methods: Safety was evaluated in all treated patients across both PNP conditions. A single subcutaneous treatment of incoBoNT-A up to 300 units / 60 injections injected into the painful area was compared with placebo. The Safety Evaluation Set comprised 63 patients receiving incoBoNT-A and 59 patients receiving placebo. All treatment-emergent adverse events (TEAEs), intervention-related TEAEs, and investigator's global assessment of tolerability were analysed.

Results: Overall, 40.2 % of all treated patients required the maximum 60 injections and the majority was treated in the trunk. IncoBoNT-A demonstrated a favourable safety profile. The incidence of TEAEs was 41.3% with incoBoNT-A versus 23.7% with placebo; most events were mild or moderate.

Treatment-related TEAEs were uncommon (11.1% vs 6.8%), and no serious treatment-related events occurred. Injection-site reactions were infrequent and similar between groups. One non-serious case of muscular weakness was reported with incoBoNT-A. Global tolerability ratings were comparable, with good/very good tolerability in 72.7% of incoBoNT-A and 74.6% of placebo patients.

Conclusion: Treatment with up to 60 subcutaneous injections was well tolerated across both PNP conditions. The low frequency of intervention-related TEAEs and injection site findings, the absence of serious treatment-related events and the favourable investigator assessment indicate that treatment was well tolerated and did not compromise overall safety. These results support the continued clinical evaluation of subcutaneous incoBoNT-A in peripheral neuropathic pain.

DGN-IN-167

Functional and Psychosocial Benefits of IncobotulinumtoxinA in Postherpetic Neuralgia: PaiNT Study

Ralf Baron[1], Nadine Attal[2], Ilona Bicker[3], Irena Pulte[3], Gudrun Klein[3], Nanna Finnerup[4], Thorin Geister[3], Ullrich Munzel[3], Eric Viel[5]

[1]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Campus Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland, [2]Paris Saclay University, Hôpital Ambroise Paré, Paris, France, [3]Merz Therapeutics GmbH, Frankfurt/Main, Germany, [4]Aarhus University, Aarhus, Denmark, [5]Nîmes University Hospital and Montpellier-Nîmes Faculty of Medicine, Montpellier, France

Introduction: Peripheral neuropathic pain (PNP) caused by postherpetic neuralgia (PHN) affects multiple dimensions of daily life, including emotional well-being, sleep, mobility, and interpersonal functioning. Improvements in pain intensity alone may not fully capture treatment benefit for patients. The Phase 2 PaiNT study therefore incorporated standardized patient-reported outcomes to evaluate whether a single subcutaneous treatment of PNP with incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A, Xeomin®) impacts both functional interference and psychological burden in individuals with PHN.

Methods: Adults with PHN received a single treatment of subcutaneous incoBoNT-A up to 300 units (up to 60 injections) or placebo. Psychosocial and functional outcomes were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) at Weeks 6, 12, and 20, and the Brief Pain Inventory–Short Form (BPI-SF) interference subscale score at four-week intervals. Analyses evaluated changes from baseline in HADS Anxiety and Depression scores (range: 0-21 each) and pain-related interference across seven functional domains.

Results: Following a single injection session with incoBoNT-A, HADS anxiety and depression scores improved at Week 6 and remained stable at weeks 12 and 20, while both measures worsened in the placebo group at Weeks 6, 12, and 20. This resulted in significant between-group differences for anxiety at Week 6 (–3.82; $p = 0.0415$) and for depression at Weeks 6 and 12 (–3.17; $p = 0.0179$; –2.87; $p = 0.0303$). The BPI-SF interference score showed consistent improvement with incoBoNT-A at Week 8 (-1.34; p=0.0600), Week 12 (-1.74; p=0.0303), and 20 (0.0494), indicating a broader functional impact beyond pain intensity alone.

Conclusion: A single treatment of incoBoNT-A was associated with stable emotional outcomes in patients with PHN, contrasting with the worsening anxiety and depression observed in the placebo group. Consistent improvements in the BPI-SF interference scale further indicate a positive impact on daily functioning.

Together, these findings suggest that the effects of incoBoNT-A extend beyond pain intensity and underscore the importance of evaluating patient-relevant outcomes in future studies.

DGN-IN-168

Patient Heterogeneity & Placebo Response in Post-Surgical/Traumatic Neuropathic Pain: PaiNT Study

Nanna Finnerup[1], Nadine Attal[2], Ilona Bicker[3], Irena Pulte[3], Ralf Baron[4], Gudrun Klein[3], Thorin Geister[3], Ullrich Munzel[3], Eric Viel[5]

[1]Aarhus University, Aarhus, Denmark, [2]Paris Saclay University, Hôpital Ambroise Paré, Paris, France, [3]Merz Therapeutics GmbH, Frankfurt/Main, Germany, [4]Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Campus Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland, [5]Nîmes University Hospital and Montpellier-Nîmes Faculty of Medicine, Montpellier, France

Introduction: Post-surgical/post-traumatic neuropathic pain (PS/PTNP) is characterised by diverse aetiologies and pain therapies are often insufficient and cause systemic side effects. IncobotulinumtoxinA (incoBoNT-A, Xeomin®) may provide a promising local treatment of peripheral NP (PNP). The proof-of-concept PaiNT trial evaluated incoBoNT-A in two indications: postherpetic neuralgia (PHN) and PS/PTNP.

Methods: These results focus on the PS/PTNP subgroup. Patients received subcutaneous injections of incoBoNT-A (≤300 U in ≤60 sites into painful area) or placebo and followed for 20 weeks. The primary endpoint was the change from baseline in average daily pain (ADP) intensity (0-10 NRS) at weeks 2–12 (combined PHN & PS/PTNP). Secondary endpoints were the change in neuropathic pain symptom inventory (NPSI, 0-100 points) total score at weeks 2–12 and safety.

Results: The 60 PS/PTNP patients (28 incoBoNT-A, 31 placebo) were highly heterogeneous, with 48 distinct diagnoses (many potentially indicating mixed pain). Groups differed in diagnoses, PNP duration, pre-treatment history, and baseline characteristics.

The endpoints did not significantly separate from placebo in the combined set. For PS/PTNP, ADP intensity and NPSI LSM changes from baseline at weeks 2-12 for incoBoNT-A were -0.13 and -22.15, indicating numerical improvements. However, placebo response was high (ADP intensity: -0.64; NPSI: -22.84), exceeding the changes for placebo observed in the PHN group (ADP intensity: -0.16; NPSI: -5.63). No new safety concerns were detected.

Conclusions: Improvements in ADP/NPSI in the PS/PTNP population were masked by high placebo response. Population heterogeneities made the comparison to placebo inconclusive, while treatment with incoBoNT-A was safe. Careful patient selection is essential for future research.

DGN-WP-29

Zerebelläre Degeneration und zerebellär-kortikale Interaktionen und ihre Assoziation mit Placebo-Nocebo Effekten: eine Pilotstudie

Antonia Baumgarten[1], Eline Kruithof[1], Enzo Nio[1], Frederik Schlitt-Nguyen[1], Andreas Gustafsson Thieme[1], Milan Rieger[1], Thomas Ernst[1], Helena Hartmann[1], Ulrike Bingel[1], Michael Rose[2], Dagmar Timmann[1]
[1]University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Germany, [2]University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Systems Neuroscience, Hamburg, Germany

Hintergrund: Es ist zunehmend akzeptiert, dass das Kleinhirn nicht nur an der Koordination von Bewegung, sondern auch an emotional-kognitiven Prozessen beteiligt ist. Eine erste Studie konnte zeigen, dass Placeboeffekte im Kontext von Schmerz (d. h. Placebo-Hypoalgesie) bei Patient:innen mit zerebellärem Schlaganfall gegenüber gesunden Kontrollen reduziert waren (Ruschweyh et al., 2014). In einer kürzlich durchgeführten Studie konnten wir dies bei Patient:innen mit zerebellärer Degeneration, replizieren. Noceboeffekte (d. h. Nocebo-Hyperalgesie) hingegen schienen erhalten zu sein.
Ziele: Ziel der vorliegenden Studie ist es, unser Verständnis des Beitrags des Kleinhirns zu Placebo- und Noceboeffekten sowie seiner Interaktionen mit kortikalen Regionen mittels Elektroenzephalographie (EEG) zu verbessern. Zu diesem Zweck wurde ein erwartungsbasiertes Placebo-Nocebo-Schmerzparadigma so angepasst, dass EEG-Analysen sinnvoll möglich sind. Eine Pilotstudie mit gesunden Erwachsenen wurde vorangestellt, um die Durchführbarkeit des angepassten Paradigmas zu prüfen.
Fragestellung: Die Hypothese soll überprüft werden, dass sich Placebo- und Noceboeffekte in den Alpha- (Erwartung) und Gamma- (Schmerzverarbeitung) Frequenzbändern zeigen.
Methoden: Neunzehn gesunde Erwachsene nahmen an einem angepassten erwartungsbasierten Placebo-Nocebo-Schmerzparadigma in Kombination mit einem 64-Kanal-EEG teil. Dieses Paradigma induziert Placebo-Hypoalgesie und Nocebo-Hyperalgesie durch ein Konditionierungsverfahren in Kombination mit (Schein-)transkutaner elektrischer Stimulation, um Hitzeschmerz im Vergleich zu einer Kontrollbedingung zu reduzieren (Placebo) oder zu verstärken (Nocebo). Zu den Anpassungen des Paradigmas gehörten eine Kürzung der Hitzestimulation von 20 auf 2 Sekunden, eine erhöhte Anzahl von Durchgängen (90 statt 30), die Implementierung eines pro Trial Erwartungsratings (bezgl. des Hitzeschmerzes) sowie das Hinzufügen von Bewegungskontroll-Trials (Trials ohne Abfragen).
In die laufende Patient:innenstudie sollen 40 Patient:innen mit zerebellärer Degeneration (SCA6, SCA27b) sowie 40 alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen eingeschlossen werden. Zusätzlich werden verschiedene strukturelle MRT-Aufnahmen durchgeführt. neurobildgebende Verfahren durchlaufen.
Ergebnisse: Die Pilotstudie zeigte Placebo- und Noceboeffekte, belegt durch verringerte Schmerzen in der Placebo- und erhöhte Schmerzen in der Nocebo-Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung. Auch die erwartete Schmerzintensität unterschied sich je nach Bedingung. Die vollständige Analyse der EEG-Daten ist noch nicht abgeschlossen; Ergebnisse werden auf dem Kongress präsentiert.
Schlussfolgerungen: Das modifizierte Placebo-Nocebo-Schmerzparadigma erwies sich als durchführbar, und verhaltensbezogene Placebo- und Noceboeffekte konnten induziert werden. Die Studie in Patient:innen konnte begonnen werden, erste behaviorale Daten werden präsentiert werden.

DGN-WP-558

Kopfschmerz in der Notaufnahme – eine Bestandsaufnahme

Torsten Kraya[1], Simon Heintz[2], Steffen Nägel[3]

[1]Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Neurologie, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland, [2]Uniklinik Halle (UKH), Klinik für Neurologie, Halle Saale, Deutschland, [3]Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten Vorstellungsgründen in zentralen Notaufnahmen (ZNA). Die klinische Herausforderung besteht in der schnellen und sicheren Differenzierung zwischen primären Kopfschmerzerkrankungen und potenziell lebensbedrohlichen sekundären Kopfschmerzen. Trotz der hohen Prävalenz fehlen aktuelle nationale Daten zur Versorgungsrealität und den Prädiktoren für eine stationäre Aufnahme.

Ziele: Analyse der Patienten mit dem Symptom Kopfschmerz in einer interdisziplinären Notaufnahme nach dem Manchester-Triage System.

Fragestellung: Anzahl der Patienten mit dem Symptom Kopfschmerz? Differenzierung der Patienten mit primären und sekundären Kopfschmerzen? Triagekategorien der Patienten mit Kopfschmerzen nach dem Manchester Triage System?

Methoden: In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden alle Patienten analysiert, die sich zwischen dem 09.01.2023 und dem 31.08.2023 in der ZNA des St. Georg Krankenhauses Leipzig vorstellen. Einbezogen wurden alle Patienten, die neurologisch mit dem Hauptsymptom Kopfschmerz triagiert wurden.

Ergebnisse: Von insgesamt 27.697 ZNA-Patienten wurden 1.740 neurologisch triagiert, wovon 237 Patienten (13,6%) Kopfschmerz als Hauptsymptom angaben. Das Medianalter betrug 41 Jahre (Mittelwert 46,68 ± 19,42). Die Altersgruppen 31–50 Jahre und >50 Jahre waren mit jeweils 38% am stärksten vertreten. 59,5% der KopfschmerzpatientInnen waren Frauen. Der Großteil der PatientInnen wurde nach dem Manchester-Triage-System „Gelb" (59,1%) und "Orange" (26,2%) triagiert. 65,4% der Patienten stellten sich fußläufig vor, während 34,6% via Rettungsdienst (RD) kamen.

Nach Abschluss der ZNA-Behandlung wurde bei 40,5% ein sekundärer und bei 36,7% ein primärer Kopfschmerz diagnostiziert, während 22,4% der Fälle diesbezüglich unklar blieben. Patienten mit sekundären Kopfschmerzen waren signifikant älter (52,5 vs. 39,2 Jahre; p<0,001) und häufiger in die Triage-Kategorie „Orange" eingestuft (55,6% vs. 30,2%). Insgesamt wurden 26,1% der Patienten stationär aufgenommen. Prädiktoren für eine Aufnahme waren die Vorstellung per RD (39% vs. 20% fußläufig; p=0,02) sowie die Diagnose eines sekundären Kopfschmerzes (43,8% Aufnahmerate vs. 12,6% bei primären KS vs. 18,87% bei unklarer Zuordnung; p<0,001). Auch der Anteil an "Orange" triagierten Patienten war in der Gruppe der stationär (46,0%) verbliebenen Patienten im Vergleich zu den ambulant (19,5%) verbliebenen Patienten erhöht.

Schlussfolgerungen: Die Daten unterstreichen, dass sekundäre Kopfschmerzen in der Notfallversorgung eine dominante Rolle spielen und mit höherem Alter sowie einer dringlichen Triage assoziiert sind. Die signifikant höhere Aufnahmerate bei RD-Vorstellungen und höhere Triagierung zeigen eine mäßige "Treffsicherheit" dieser Instrumente. Insgesamt besteht die Notwendigkeit für die präzise und frühe Differenzierung, um Ressourcen effizient zu steuern und die Patientensicherheit zu gewährleisten.

Sonstiges (Leitlinien, Evidenzbasierte Medizin, Ökonomie, Epidemiologie)

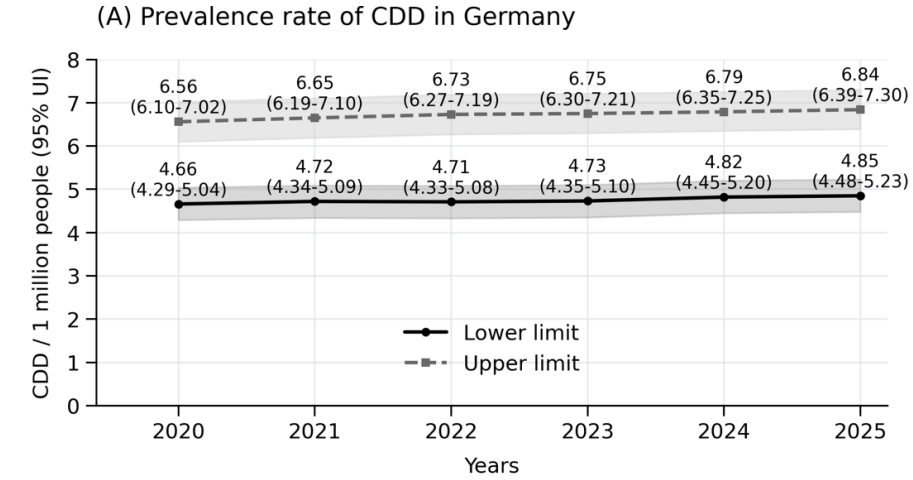
DGN-IN-154

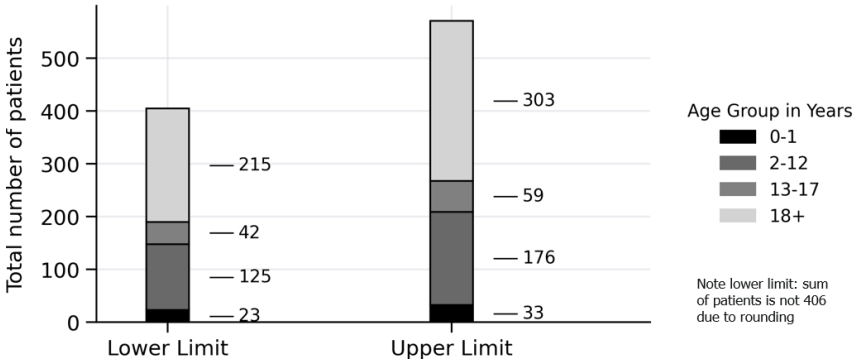
Estimation of CDKL5 deficiency disorder prevalence in Germany: A Monte-Carlo simulation using real-world data

Roxanne Schneider[1], Steffen Syrbe[2], Nersi Alaeddin[1], Thomas Hofmann[3], Luis Möckel[1]
[1]UCB, Monheim am Rhein, Deutschland, [2]Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Heidelberg, Klinik für Kinderheilkunde 1b, Heidelberg, Deutschland, [3]HSD Hochschule Döpfer Potsdam, Potsdam, Deutschland

Background: CDKL5 deficiency disorder (CDD) is a rare, X-linked determined developmental and epileptic encephalopathy, caused by pathogenic variants in the CDKL5 gene. The disorder is characterized by infancy-onset, often treatment-resistant epileptic seizures, a pronounced developmental impairment with cognitive, motor, and visual deficits, and gastrointestinal issues. CDD is associated with a substantial disease burden, impaired quality of life, and a high level of dependence on caregivers. Currently, there are no data available on the prevalence of CDD in Germany.
Objectives: Due to the lack of specific ICD-10 code for CDD in Germany, the aim of this study was to estimate the prevalence of CDD in Germany.
Methods: The prevalence of CDD in Germany was estimated using a dynamic, cohort-based Monte-Carlo simulation model (10,000 iterations) and disease-specific model inputs from published epidemiological data. Incident cases were derived from a constant birth prevalence of 1:40,160 (upper limit) to 1:55,249 (lower limit) and simulated annually using binomial distributions based on national birth statistics for the years 1975-2025. An annual mortality rate of 2.3% (for sensitivity analysis: 1.1% and 3.4%) was applied, with cohort survival updated iteratively over time. New birth cohorts were added each year while existing cohorts were reduced according to mortality. Sex-specific estimates were generated assuming a female-to-male ratio of 4.7:1. For the years 2020–2025, case numbers and prevalence per million population were calculated using official population data and summarized as means with 95% uncertainty intervals (95% UI).
Results: For 2025, the estimated CDD prevalence rate (PR) in Germany ranged from 4.85 (95% UI: 4.48 – 5.23) to 6.84 (95% UI: 6.39-7.30) per one million people (sensitivity analysis: 3.81 [95% UI: 3.50-4.13] to 8.83 [95% UI: 8.27-9.40]), corresponding to 406 (95% UI: 375-437) to 571 (95% UI: 533-610) patients. In 2020, the estimated number of prevalent patients ranged from 388 (95% UI: 357-419) to 546 (95% UI: 508-583), corresponding to a PR of 4.66 (95% UI: 4.29-5.04) to 6.56 (95% UI: 6.10-7.02) per one million people - indicating a constant PR over time (Figure A).
Age distribution (Figure B) of prevalent patients in 2025 showed that ~53% of patients were aged ≥18 years, corresponding to 215 to 303 patients in both scenarios, while children aged 2-12 years represented ~31% (125-176 patients). Adolescents aged 13-17 years accounted for ~10% (42-59 patients) and the smallest group comprised infants aged 0-1 year (~6%; 23-33 patients). The proportion of female patients was 82% (334-471 patients), while male patients accounted for 18% (71-100 patients).
Conclusions: The results represent a model-based estimate of the prevalence of CDD (4.85 to 6.84 per one million people) in Germany. The German estimates exceeded US claims-based coded prevalence estimates (3.3 per million in 2024)[1]; however, direct comparison is limited because claims databases capture only diagnosed and coded patients. Lower prevalence estimates may be attributable to diagnostic delays, potential misclassification, undiagnosed cases, the introduction of ICD-10 coding in 2019, and the requirement for at least two ICD-10-coded CDD diagnoses[1].

1. Amin et al.; AAN 2026; P11-008; 10.1212/WNL.0000000000217173.


(A) Prevalence rate of CDD in Germany
CDD / 1 million people (95% UI)
Years
Lower limit
Upper limit
6.56 (6.10-7.02)
6.65 (6.19-7.10)
6.73 (6.27-7.19)
6.75 (6.30-7.21)
6.79 (6.35-7.25)
6.84 (6.39-7.30)
4.66 (4.29-5.04)
4.72 (4.34-5.09)
4.71 (4.33-5.08)
4.73 (4.35-5.10)
4.82 (4.45-5.20)
4.85 (4.48-5.23)


(B) Age distribution of CDD patients in Germany in 2025
Total number of patients
Lower Limit
Upper Limit
215
42
125
23
303
59
176
33
Age Group in Years
0-1
2-12
13-17
18+
Note lower limit: sum of patients is not 406 due to rounding

DGN-IN-182

Impact of Increasing Home-Based IgPro20 Utilization on CIDP Care Delivery in North Rhine-Westphalia

Batyrkhan Kuatov[1], Laurence Undreiner[2], Leonie Schumacher[3], Isabell Kaufhold[3,4], Caroline Rupprecht[3], Nhu Ngoc Le[3], Daniel Lewkowicz[3], Florian Kron[3], Thomas Hardt[5], Stefanie Stoll[5]

[1]CSL Behring, Bern, Switzerland, [2]CSL Behring, Paris, France, [3]VITIS Healthcare Group, Cologne, Germany, [4]Faculty of Medicine, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, [5]Vifor Pharma Deutschland GmbH, Munich, Germany

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) often requires long-term immunoglobulin treatment and ongoing healthcare resource utilization. Increasing adoption of self-administered and home-based subcutaneous immunoglobulin (SCIg) may reduce reliance on hospital-based intravenous immunoglobulin (IVIg) administration while ensuring comparable efficacy. As financial pressure on the German healthcare system continues to grow, budget-saving and cost-efficient alternatives to hospital-based care are becoming increasingly important for both health policy decision-making. In parallel, the German hospital reform is restructuring inpatient care nationwide through the introduction of service groups (Leistungsgruppen). North Rhine-Westphalia (NRW) was selected as an example of a large German regional healthcare system, and as a precursor serving as a model for the federal reform, to assess the potential financial impact of this treatment pathway transition.

Objectives: To quantify the projected shift to home-based IgPro20 (Hizentra) administration among patients with CIDP in NRW and estimate the associated healthcare cost implications over a 5-year period. A secondary objective was to situate these findings within Germany's ongoing structural reforms, the hospital reform and the recently enacted statutory health insurance (SHI) reform (GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz), which prioritize efficiency and financial sustainability in care delivery.

Question: What are the projected impacts of increased IgPro20 uptake on CIDP treatment pathways and healthcare costs in NRW?

Methods: A 5-year scenario analysis (2026–2030) was conducted for NRW, representing approximately 21.5% of the German population. Treatment distributions for IgPro20 (subcutaneous immunoglobulin, 20%), fSCIg (hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, 10%) and IVIg were projected under current and increased IgPro20 uptake scenarios. The analysis estimated changes in patient distribution across immunoglobulin treatment pathways and associated healthcare costs, including drug acquisition, administration, and adverse event management costs.

Results: Over 5 years, a shift toward increased IgPro20 utilization was projected to reduce total healthcare expenditures by approximately €6.5 million. Savings were primarily driven by lower drug acquisition costs. At the patient level, annual total costs were lowest with IgPro20 (€109,544) compared with IVIg (€137,568) and fSCIg (€148,602), corresponding to annual per-patient savings of €28,025 versus IVIg and €39,058 versus fSCIg.

Conclusions: In NRW, increased IgPro20 uptake was projected to shift CIDP management toward home-based SCIg and generate cumulative healthcare cost savings of approximately €6.5 million over 5 years. This transition also complements the German hospital reform, whose service-group-based planning, pioneered in NRW, seeks to concentrate inpatient capacity and reduce avoidable hospital-based care, objectives that wider adoption of home-based SCIg directly supports.

Further studies are warranted to confirm the broader economic implications of increased SCIg adoption across Germany. These observed cost savings support current health policy efforts requested in Germany to improve the financial sustainability of SHI, such as the GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz (SHI Contribution Rate Stabilization Act) passed in July 2026.

DGN-IN-198

Semiora - Eine gemeinsame klinische Sprache für funktionelle Störungen

Leon Wolfert[1], Philine Senf-Beckenbach[1]
[1]*NeuraNexis, Berlin, Deutschland*

Hintergrund: Funktionelle neurologische Störungen (FND) gehören zu den häufigsten Vorstellungsanlässen in der Neurologie; populationsbasierte Studien berichten 50–100 Fälle pro 100.000. Charakteristisch ist das Fehlen einer organischen Erklärung im engeren Sinne, wodurch Diagnosestellung und Kommunikation stark vom jeweils zugrunde gelegten Krankheitsmodell abhängen. In der Versorgungsrealität sind diese Konzepte heterogen und kaum standardisiert. An den Schnittstellen zwischen stationärer Neurologie, Psychosomatik/Psychiatrie und ambulanter Weiterbehandlung gehen Kontext und Krankheitsmodell regelmäßig verloren: Erklärungen werden nicht konsistent weitergetragen, was widersprüchliche Aussagen gegenüber Patientinnen und Patienten begünstigt, und eine verzögerte Diagnose erhöht Krankheitslast wie Kosten. 58 % der befragten Neurologinnen und Neurologen benennen die Vermeidung von Schaden als zentrales Anliegen im Umgang mit FND — ein Hinweis darauf, dass Unsicherheit in der Kommunikation selbst als klinisches Risiko wahrgenommen wird.
Ziele: Entwicklung eines Werkzeugs, das die frühe Fallkonzeption bei FND strukturiert erfasst und in eine neutrale, editierbare Übergabe überführt. Das Werkzeug soll die klinische Verständigung unterstützen, nicht ersetzen: Es trifft ausdrücklich keine autonome Diagnose- oder Therapieentscheidung, sondern macht das jeweils zugrunde gelegte Krankheitsmodell explizit und für nachbehandelnde Stellen anschlussfähig.
Fragestellung: Lässt sich das publizierte Diss-TDF-Modell in ein digitales Werkzeug überführen, das die frühe Fallkonzeption entlang definierter klinischer Dimensionen abbildet und daraus einen anschlussfähigen Übergabetext erzeugt? Und ist ein solches Vorgehen im klinischen Alltag mit vertretbarem Zeitaufwand umsetzbar?
Methoden: Grundlage ist das publizierte Diss-TDF-Framework, das die frühe Fallkonzeption entlang vier klinischer Dimensionen ordnet: Symptomform (eher somatoform vs. eher psychoform), Verlauf (kontinuierlich vs. anfallsartig), Auslöser (nach akutem Trauma vs. unprovoziert/multifaktoriell) und Krankheitsverständnis (eher integriert vs. eher desintegriert). Jede Dimension wird als Kontinuum abgebildet, sodass Zwischen- und Mischformen darstellbar bleiben. Auf dieser Grundlage wurde ein digitaler Prototyp entwickelt, der vier Arbeitsschritte abbildet: (1) Erfassen der vier Dimensionen im Anschluss an das klinische Gespräch, (2) Strukturieren der Einordnung zu einem kohärenten Profil, (3) Exportieren als editierbarer Fließtext und (4) Besprechen im Sinne eines gemeinsamen Verständnisses zwischen den Behandelnden sowie mit Patientinnen und Patienten. Die Ausgabe bleibt vollständig editierbar; die inhaltliche Verantwortung verbleibt bei den Behandelnden.
Ergebnisse: Das zugrunde liegende Framework liegt publiziert vor. Der digitale Prototyp ist umgesetzt und wird derzeit klinisch pilotiert. Aus der dimensionalen Einordnung entsteht ein Profil mit zugehörigem Übergabetext, der Symptomform, Verlaufstyp, Auslösekontext und Grad des integrierten Krankheitsverständnisses explizit benennt und damit über Versorgungsschnittstellen hinweg transportierbar hält. Der Aufwand beschränkt sich auf die Einordnung entlang der vier Dimensionen; ein zusätzliches freies Formulieren des Krankheitsmodells entfällt.
Schlussfolgerungen: Eine dimensionale, standardisierte Sprache für die frühe Fallkonzeption kann Übergaben bei FND konsistenter machen, ohne klinische Entscheidungen zu automatisieren. Der Ansatz adressiert damit gezielt die Lücke zwischen einem publizierten Modell und seiner Anwendung im Versorgungsalltag. Als nächster Schritt ist eine prospektive Prüfung von Machbarkeit, Akzeptanz, Zeitbedarf und Qualität der Übergaben vorgesehen; darüber hinaus ist zu klären, ob eine konsistentere Kommunikation des Krankheitsmodells patientenrelevante Endpunkte beeinflusst.

DGN-WP-405

Die Inzidenz der Multiplen Sklerose und sozioökonomische Deprivation im Ost/West-Vergleich: eine populationsbasierte Studie, Deutschland (2022)

Manas K. Akmatov[1], Claudia Kohring[1], Orhan Aktas[2], Sven G. Meuth[3], Andrea Icks[4], Doreen Müller[1], Jonas Graf[2,5], Jakob Holstiege[1]

[1]Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Berlin, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland, [4]Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Public Health, Centre for Health and Society, Düsseldorf, Deutschland, [5]Alexius/Josef Krankenhaus, Neuss, Deutschland

Hintergrund: Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass die Inzidenz der Multiplen Sklerose (MS) in Deutschland zwischen 2015 und 2022 stabil geblieben ist. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass zwischen West- und Ostdeutschland Unterschiede bei der MS-Inzidenz bestehen. Sozioökonomische Deprivation ist in Ostdeutschland im Vergleich zu Westdeutschland häufiger anzutreffen. Der potenzielle Einfluss von sozioökonomischer Deprivation auf die MS-Inzidenz ist nicht eindeutig geklärt.

Ziele: Diese Studie zielt darauf ab, mögliche Unterschiede in der MS-Inzidenz unter Berücksichtigung von sozioökonomischer Deprivation und Wohnregion (Ost/West-Deutschland) zu identifizieren.

Fragestellungen: Gibt es im Jahr 2022 einen Unterschied in der MS-Inzidenz zwischen West- und Ostdeutschland? Unterscheidet sich die MS-Inzidenz zwischen Ost- und Westdeutschland je nach regionaler sozioökonomischer Deprivation?

Methoden: Wir verwendeten pseudonymisierte bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten aller gesetzlich versicherten Personen gemäß §295 des Fünften Sozialgesetzbuchs, die etwa 87% der Bevölkerung in Deutschland abdecken (2021, Statistisches Bundesamt), um die Inzidenz diagnostizierter MS für das Jahr 2022 zu ermitteln. MS-Fälle wurden mithilfe eines validierten Algorithmus identifiziert, der mindestens drei ärztliche Abrechnungen mit MS-spezifischer Diagnose (ICD-10-GM=G35) erforderte.

Der *German Index of Socioeconomic Deprivation* (GISD; Quintilen) wurde mit den Abrechnungsdaten nach Wohnkreis der gesetzlich Krankenversicherten verknüpft. Die statistischen Analysen umfassten ein logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung des Wohnortes (Ost/West) als erklärende Variable sowie eine Stratifizierung nach GISD-Quintilen. Da Berlin sowohl Gebiete aus West- als auch aus dem ehemaligen Ostdeutschland umfasst, werden die MS-Inzidenz und der GISD für Berlin getrennt dargestellt.

Ergebnisse: Die jährliche geschlechts- und altersstandardisierte kumulative MS-Inzidenz lag im Jahr 2022 in Westdeutschland bei 16,5, in Ostdeutschland bei 13,9 und in Berlin bei 16,9 pro 100.000 Einwohner.

Gesetzlich krankenversicherte Personen, die in Westdeutschland bzw. in Berlin leben, haben im Vergleich zu Ostdeutschland ein um mehr als 20% erhöhtes Risiko, eine MS-Diagnose zu erhalten (adjusted Odds Ratio [aOR] 1,26 [Konfidenzintervall 1,18-1,35] bzw. 1,23 [Konfidenzintervall 1,08-1,41]).

Das Wohnen in einem Kreis mit hoher oder höchster sozioökonomischer Deprivation war mit einem etwa 10% erhöhten Risiko, an MS zu erkranken, assoziiert (aOR 1,10 [Konfidenzintervall 1,03-1,17] bzw. 1,12 [Konfidenzintervall 1,04-1,20]), im Vergleich zu gesetzlich krankenversicherten Personen, die in einem Kreis mit niedrigster sozioökonomischer Deprivation wohnten.

Um den möglichen Zusammenhang zwischen der Wohnregion (Ost/West) und der sozioökonomischen Deprivation und dem Risiko, im Jahr 2022 an MS zu erkranken, besser zu verstehen, führten wir eine nach sozioökonomischer Deprivation stratifizierte logistische Regressionsanalyse durch. Das Risiko, an MS zu erkranken, war in Westdeutschland im Vergleich zu Ostdeutschland in allen Quintilen sozioökonomischer Deprivation höher (aOR jeweils >1).

Schlussfolgerungen: Es bestand im Jahr 2022 weiterhin ein erhöhtes Risiko in Westdeutschland bzw. Berlin, neu eine MS-Diagnose zu erhalten, im Vergleich zu Ostdeutschland. Das Wohnen in einem sozioökonomisch deprivierteren Wohnkreis war assoziiert mit einem erhöhten Risiko, neu eine MS-Diagnose zu erhalten, im Vergleich zu einem sozioökonomisch privilegierteren Wohnkreis. Der Vergleich zwischen Ost und West stratifiziert nach sozioökonomischer Deprivation

legt nahe, dass sozioökonomische Deprivation den Inzidenz-Unterschied zwischen Ost und West nicht ausreichend erklären kann. Weitere Studien sind notwendig, um die regionalen Unterschiede der MS-Inzidenz in Deutschland besser zu verstehen.

DGN-WP-448

DeepBundleMAP: Fast Transformer-based Whole-Brain Tractometry for Uncovering Patterns of Neurodegeneration in Large-Scale Clinical Cohorts

Justus Bisten[1,2,3], Eslam Elmahdy[1], Tobias Bauer[2,3,4], Alexander Radbruch[3,4,5], Rainer Surges[2], Thomas Schultz[1], Theodor Rüber[2,3,4,5]

[1]b-it & Department of Computer Science, University of Bonn, Bonn, Germany, [2]Department of Epileptology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, [3]Department of Neuroradiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany, [4]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Germany, [5]Center for Medical Data Usability and Translation (ZMDT), University of Bonn, Bonn, Germany

Background: Diffusion MRI tractography enables in-vivo reconstruction of white-matter pathways and is increasingly used to study neurological disorders. Along-the-tract analysis of diffusion metrics requires anatomically consistent coordinates to enable section-wise comparison of bundles across subjects and hemispheres. Existing manifold-based approaches provide high-fidelity parametrizations but are computationally demanding, sensitive to registration errors, and impractical for routine clinical use. This limits their applicability in studies requiring larger cohorts or repeated measurements. Recent work highlights the relevance of tract-specific analyses for detecting microstructural abnormalities in epilepsy and suggests progressive network-level alterations driven by chronic disease activity such as inflammation or seizures.

Objectives: To develop a fast and robust method for predicting anatomically consistent along-the-tract coordinates directly from native-space tractography, enabling scalable and reproducible analyses across large clinical cohorts, and facilitating the identification of disease-related white-matter alterations across 42 white-matter bundles.

Question: Can a Transformer-based model replace classical manifold-based approaches for bundle parametrization maintaining anatomical consistency and robustness to variability, while substantially reducing computational cost? Can such a model enable large-scale whole-brain tractometry to reveal patterns of structural network degradation associated with chronic disease activity?

Methods: We used pre-parcellated bundles from 100 Human Connectome Project subjects covering 42 major white-matter tracts from the ORG atlas. Reference coordinates were generated using CoBundleMAP. Label-consistent augmentations were applied in world space, including streamline flips, rigid rotations, partial crops simulating reduced field-of-view or truncated bundles, and small coordinate noise. Bundles were normalized into an [−1, 1] unit space and partitioned into subsets of 2000 streamlines, each resampled to 15 points. Flattened streamlines served as tokens for a 4-layer transformer encoder with 8 attention heads. The model was trained using a Huber loss between predicted and reference coordinates, optimized with AdamW and cosine learning-rate scheduling. The trained model is designed for direct deployment on large clinical cohorts without recomputation of reference manifolds.

Results: DeepBundleMAP produced smooth and anatomically consistent parametrizations across all 42 bundles. Compared to CoBundleMAP, predicted coordinates showed fewer monotonicity violations (40–60% reduction) and improved consistency along streamlines. Median vertex-wise coordinate error remained below 0.02 under rotations up to 45°, demonstrating robustness to pose variation. The model was stable under streamline flips and resilient to partial bundle truncation. Inference reduced runtime by approximately 120×, enabling rapid whole-brain processing. This enables systematic along-the-tract analysis for 42 major white-matter bundles across large clinical cohorts, supporting the investigation of distributed white-matter alterations beyond focal lesions.

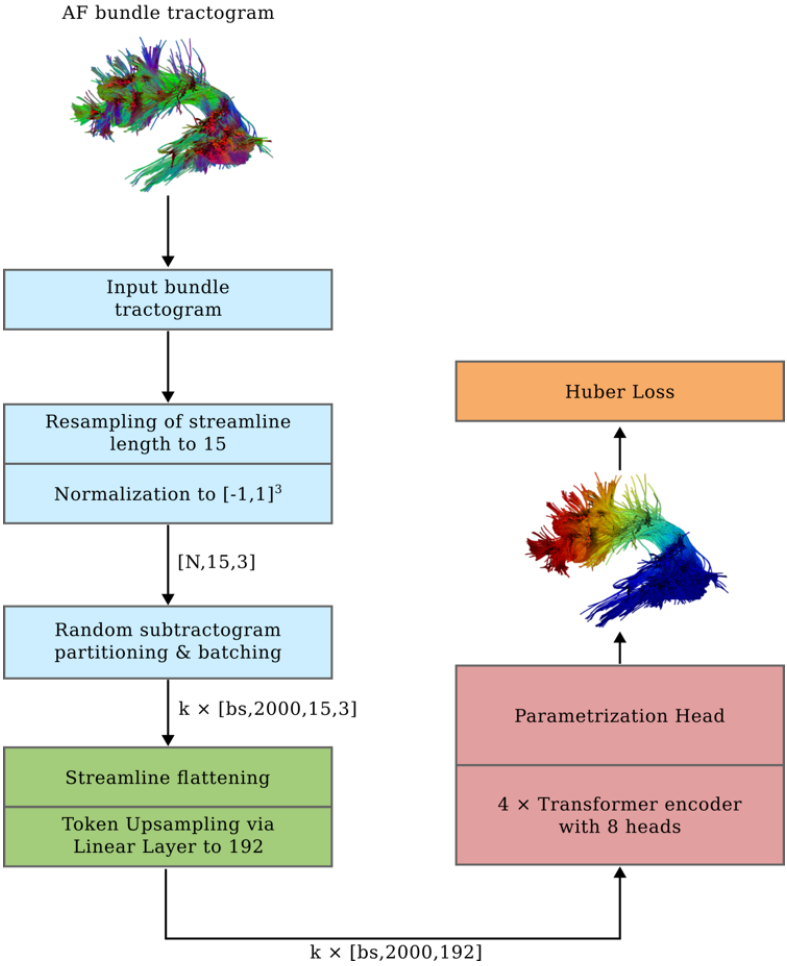


Figure 1: Overview of the DeepBundleMAP pipeline, including preprocessing, tokenization, transformer-based parametrization, and training objective.

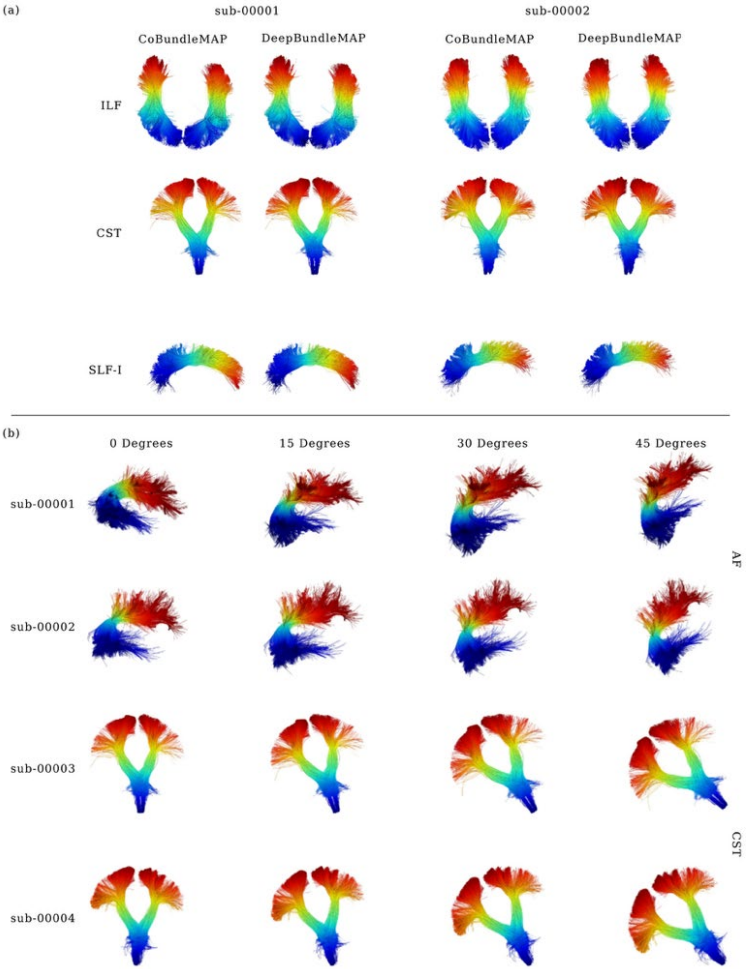


Figure 2: Comparison of bundle parametrizations and robustness under rotations.

Conclusions: DeepBundleMAP replaces a multi-stage geometric correspondence pipeline with a single learned mapping, providing fast and robust bundle parametrization. This enables scalable whole-brain tractometry and creates the basis for analyzing large clinical cohorts. In ongoing work, we apply this approach to a large epilepsy cohort at the University Hospital Bonn to identify tract-specific and network-level patterns of degeneration associated with chronic seizure activity, aiming to improve the characterization of ictal networks and support clinical decision-making.

DGN-WP-486

„Schwierige“ Patienten - Schwierigkeit neurologischer Fälle in der Lehre und deren Einflussfaktoren aus Dozierendenperspektive

Denise Schaller[1], Caroline Klingner[1]
[1]*Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland*

Hintergrund: Die Auswahl von Patienten für den Unterricht am Patienten stellt für Dozierende in allen medizinischen Fachgebiete eine Herausforderung dar. Gerade in der Neurologie werden Lerninhalte häufig als einschüchternd und zu schwer empfunden (1). Empfehlungen zur Auswahl geeigneter Patientenfälle basieren methodisch überwiegend auf qualitativen und quantitativen Ansätzen, die sich auf die Erfahrung von Dozierenden stützen (2, 3). Systematische Analysen tatsächlich im Unterricht am Patienten eingesetzter Patientenfällen liegen bisher nicht vor.
Ziele: Ziel der Untersuchung war die systematische Analyse der Schwierigkeit von Patientenfällen, die im Rahmen des Unterrichts am Patienten von Studierenden bearbeitet wurden, sowie Identifikation von Einflussfaktoren auf die Fallschwierigkeit aus Dozierendenperspektive.
Fragestellung: Wie häufig werden im Unterricht am Patienten in der Neurologie Patientenfälle eingesetzt, die von den Dozierenden als zu schwierig eingeschätzt werden? Welche Faktoren beeinflussen die Schwierigkeit der Patientenfälle?
Methoden: Es erfolgt die Analyse von 288 anonymisierten, als Prüfungsleistung von Studierenden des 7. Fachsemesters im WS 2025/2026 eingereichten Epikrisen zum neurologischen Stationstag. Die Schwierigkeit des Patientenfalls wurde durch die Bewertenden anhand von zwei Items mit 6-stufiger Likert-Skala erfasst. Ergänzend erfolgte eine Auswertung der Freitextbegründungen. Zusätzlich wurde eine inhaltliche Analyse der Epikrisen durchgeführt (u.a. bearbeitete Krankheitsbilder, diagnostischer vs. therapeutischer Aufenthalt).
Ergebnisse: Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor. Es ist zu erwarten, das ein relevanter Anteil der eingesetzten Patientenfälle als zu schwierig für Studierende im 7. Fachsemester eingeschätzt wird und spezifische Einflussfaktoren identifiziert werden können.
Schlussfolgerungen: Einflussfaktoren auf die Schwierigkeit von Patientenfällen sollten bei der Auswahl für den Unterricht am Patienten berücksichtigt werden. Zudem ist eine gezielte Nachbesprechung unter Berücksichtigung der Fallschwierigkeit erforderlich. Eine ergänzende Erfassung der studentischen Einschätzung ist sinnvoll.

Referenzen:

1. Han F, Zhang DD, Zhang Y, Zhou LX, Zhu YC, Ni J. Prevalence of neurophobia among medical students and young doctors: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Educ. 2024;24(1):1286.
2. Gierk B, Harendza S. Patient selection for bedside teaching: inclusion and exclusion criteria used by teachers. Med Educ. 2012;46(2):228-33.
3. Dybowski C, Harendza S. Bedside Teaching: general and discipline-specific teacher characteristics, criteria for patient selection and difficulties. GMS Z Med Ausbild. 2013;30(2):Doc23.

DGN-WP-494

Die "Brain-Body-Axis" – Interaktion systemischer Organ-Gesundheit mit kortikaler Mikrostruktur, vaskulärer Kleingefäßerkrankung und Kognition

Moritz Andreas Link[1], Felix Leonard Nägele[1], Max Bieder[1], David Emskötter[1], Ghazal Aarabi[2], Jens Fiehler[3], Jürgen Gallinat[4], Simone Kühn[4], Christian Schmidt-Lauber[5], Renate Bonin-Schnabel[6], Benjamin Waschki[7], Birgit Zyriax[8], Raphael Twerenbold[6], Märit Jensen[1], Götz Thomalla[1], Bastian Cheng[1], Marvin Petersen[1]

[1]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland, [2]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Hamburg, Deutschland, [3]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland, [4]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Hamburg, Deutschland, [5]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, III. Medizinische Klinik u. Poliklinik (Nephrologie), Hamburg, Deutschland, [6]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Hamburg, Deutschland, [7]LungenClinic Grosshansdorf, Großhansdorf, Deutschland, [8]Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Forschungsgruppe Präventivmedizin und Ernährung, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Beeinträchtigung vaskulärer, metabolischer und immunologischer Homöostase stellt einen bedeutenden Treiber zerebrovaskulärer Erkrankungen dar. Dabei akkumulieren Funktionseinschränkungen verschiedener peripherer Organsysteme und begünstigen gemeinsam die Entstehung mikrostruktureller Hirnveränderungen und kognitiver Beeinträchtigungen. Das Zusammenspiel zwischen systemischer Organ-Gesundheit, Hirnstruktur und Kognition, sowie die Rolle verschiedener Organsysteme ist bislang unvollständig charakterisiert.

Methoden: Wir analysierten klinische, Labor- und Bildgebungsdaten aus der Hamburg City Health Study (n = 2487). Mittels Partial Least Squares Correlation (PLS) analysierten wir die multivariable Beziehung zwischen organspezifischen Gesundheitsmarkern (kardiovaskuläre, metabolische, immunologische, renale und dentale Marker) – und mikrostrukturellen Veränderungen der grauen Substanz (free-water imaging). Das resultierende Muster hirnstruktureller Veränderungen untersuchten wir im Folgenden auf 1) dessen Zusammenhang mit MRT-Markern der zerebralen Kleingefäßerkrankung und beschleunigten Hirnalterung und 2) dessen Rolle als Mediator in der Beziehung zwischen systemischer Organgesundheit und Kognition.

Ergebnisse: PLS, identifizierte einen multivariablen Zusammenhang, indem eine reduzierte periphere Organgesundheit mit erhöhter mikrostruktureller Schädigung der grauen Substanz assoziiert war. Dieses Brain-Body-Profil erklärte 77,1 % gemeinsame Varianz und wurde vorrangig von metabolischen, immunologischen, renalen und dentalen Gesundheitsmarkern dominiert (Abb 2). Eine stärkere Übereinstimmung mit diesem negativen Brain-Body-Profil war mit mehr zerebraler Kleingefäßerkrankung sowie beschleunigter Hirnalterung assoziiert (Abb 3a.).

Mediationsanalysen zeigten weiter, dass die mikrostrukturelle Schädigung der grauen Substanz die Beziehung zwischen verminderter systemischer Organgesundheit und reduzierter kognitiver Leistungsfähigkeit partiell mediierte (Abb 3b).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse verdeutlichen den engen Zusammenhang zwischen systemischer Organgesundheit Hirnstruktur, Gehirnalterung, zerebraler Kleingefäßerkrankung und kognitiver Leistungsfähigkeit. Insbesondere metabolische, immunologische, renale und dentale Gesundheitsmarker spielen in den gefundenen Assoziationen eine vorrangige Rolle.

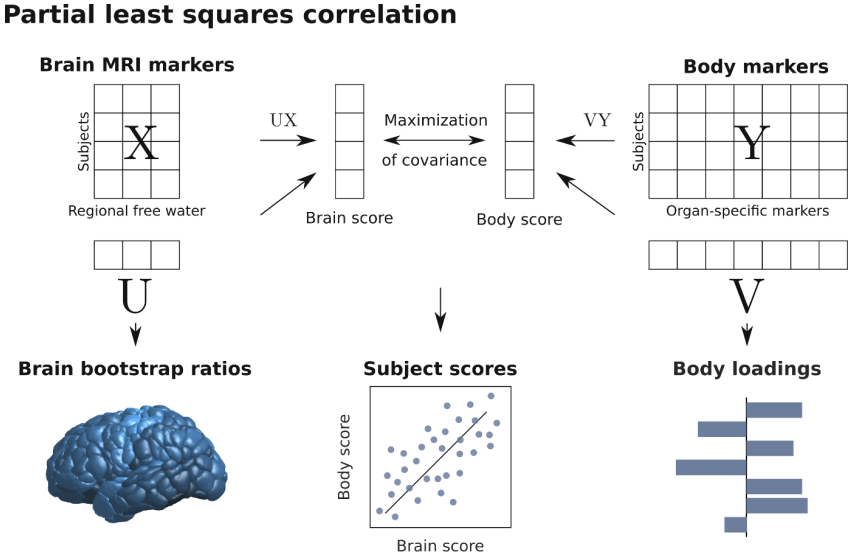


Abb 1. Methodik. PLS wurde verwendet, um die Beziehung zwischen organ-spezifischen Markern (Y) und Hirn-MRT-Parametern (X) zu analysieren. Im Gegensatz zur uni-multivariablen Zuordnung in einer linearen Regression ist PLS ein doppel-multivariables Analyseverfahren. PLS ermittelt Bootstrap-ratios (für X) und Loadings (für Y), welche die Rolle jeder Variable im multivariablen Zusammenhang charakterisieren. Bootstrap-ratios und Loadings sind vergleichbar mit ß-Koeffizienten aus einer Regressionsanalyse. Durch Verrechnung individueller Daten mit den zugehorigen Bootstrap-ratios oder Loadings ermittelt PLS subject-spezifische Brain- und Body-Scores. Diese Scores quantifizieren, inwieweit ein Proband den durch Bootstrap-ratios und Loadings charakterisierten X- und Y-Phanotyp entspricht: In der aktuellen Analyse spiegelt der "Brain-Phanotyp" vermehrte mikrostrukturelle Hirnschädigung (angezeigt durch positive Bootstrap-ratios > 1,96) und der "Body-Phanotyp" eine reduzierte Gesundheit in verschiedenen Organsystemen wider (charakterisiert durch organsystem-spezifisches Loadingverteilungsmuster).

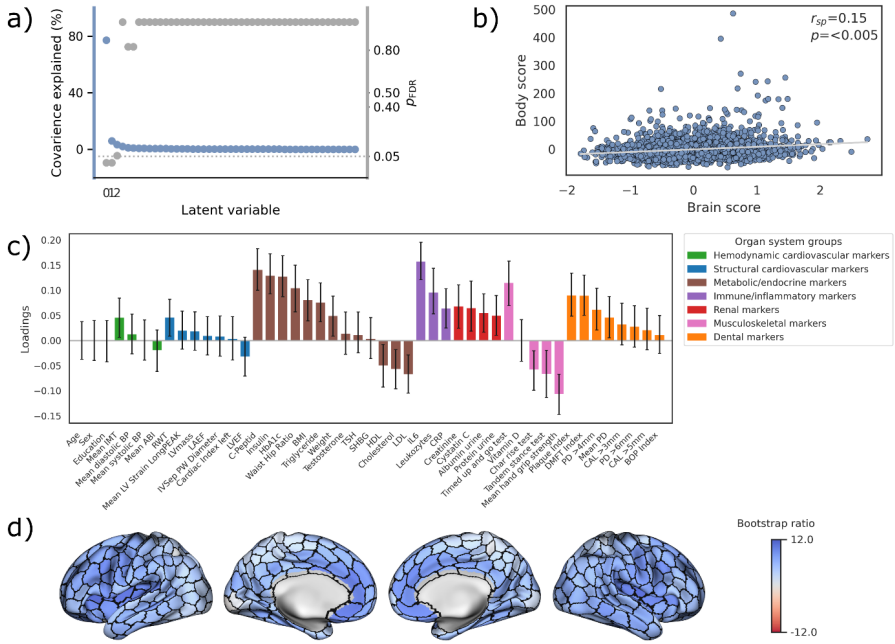


Abb 2. PLS Ergebnisse:

a) Caret-Diagramm, welches die erklarte Kovarianz (blaue Punkte) und die Signifikanzwerte (graue Punkte) der durch PLS-Korrelation identifizierten latenten Variablen veranschaulicht. Zwei latente Variablen waren statistisch signifikant (PFDR < 0,05). Die erste latente Variable erklarte 77,1 % der gemeinsamen Varianz und wurde daher weiter untersucht.

b) Zusammenhang zwischen subject-spezifischen Brain- und Body-Scores.

c) PLS-Loadings organ-spezifischer Marker. Fehlerbalken markieren das 95%-Konfidenzintervall, das durch Bootstrap-Resampling ermittelt wurde.

d) PLS-Bootstrap-ratios, basierend auf regionalem kortikalem free water. Auf die Gehirnoberfläche (Schaefer-Atlas) projizierte Bootstrap-ratios. Bootstrap ratios waren signifikant ab Werten > 1,96 oder < -1,96. Signifikante Regionen sind farblich hervorgehoben. Abkurzungen: Isp - Spearman correlation, DMFT - Decayed, Missing, Filled Teeth, PD - Probing Depth, CAL - Clinical Attachment Loss, BOP - Bleeding on Probing.

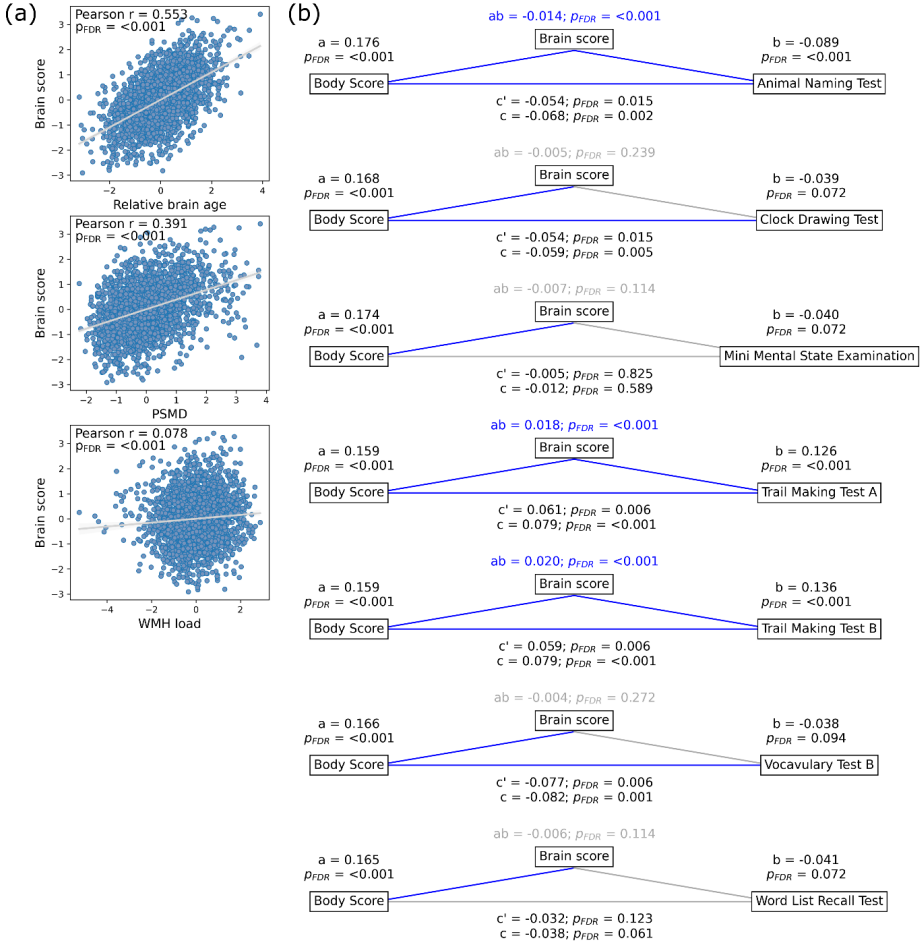


Abb 3a. Regressionsdiagramme, welche die positive Assoziation zwischen dem PLS-Brain-Score - ein erhohter Brain Score spiegelt mehr strukturelle Hirnschadigung wider - und MRT-Markern, die beschleunigte Hirnalterung sowie mehr zerebrale Kleingefäßerkrankung reprasentieren, illustrieren. Effektgroßen werden als Pearson-Korrelationskoeffizienten dargestellt. P-Werte sind fur multiples Testen korrigiert. Abkürzungen: WMH - white matter hyperintensities, PSMD - peak-width of skeletonized mean diffusivity, PFDR - false discovery rate-corrected p-value.

Abb 3b. Ergebnisse der Mediationsanalyse: Mediatoreffekte des PLS-Brain-Scores auf die Beziehung zwischen PLS-Body-Score und verschiedenen kognitiven Testscores. Pfaddiagramme zeigen standardisierte Effekte und P-Werte: (a) Body-Score auf Brain-Score, (b) Brain-Score auf kognitiven Testscore, (ab) indirekter Effekt, (c') direkter Effekt, und (c) Gesamteffekt. Signifikante Pfade sind in blau hervorgehoben; nicht-signifikante in hellgrau. Bei signifikantem indirektem Pfad ist der Text fur ab ebenfalls in blau hervorgehoben. Abkurzungen: PFDR - false discovery rate-corrected p-value.

DGN-WP-508

Age and Treatment Efficacy in Myasthenia Gravis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression

Lukas Theissen[1,2,3], Christopher Nelke[1,2,3], Marion Skrobol[3], Amin Polzin[4], Tobias Ruck[1,2,3]

[1]Department of Neurology, Ruhr University Bochum, BG University Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany, [2]Heimer Institute for Muscle Research, BG University Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany, [3]Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany, [4]Department of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, University Hospital, Medical Faculty of the Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

Hintergrund: Mit der Einführung zielgerichteter Therapien hat sich das Behandlungsspektrum der Myasthenia gravis (MG) erheblich erweitert. Parallel hierzu verschiebt sich die Krankheitslast zunehmend in höhere Altersgruppen. Der Einfluss des Alters auf die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen wurde bislang jedoch nicht systematisch untersucht.
Ziele: Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses des mittleren Patientenalters auf die Wirksamkeit von MG-Therapien in randomisierten kontrollierten Studien.
Methoden: Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in PubMed und der Cochrane Library bis November 2025. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit erwachsenen MG-Patient:innen, die Effekte auf die Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)- und/oder die MG-ADL-Skala berichteten. Die Daten wurden mittels Random-Effects-Metaanalyse gepoolt. Der Einfluss des mittleren Studienalters wurde mithilfe einer Meta-Regression untersucht.
Ergebnisse: Insgesamt wurden 18 Studien mit 1.823 Patient:innen eingeschlossen. Die gepoolten Analysen zeigten eine signifikante Überlegenheit aktiver Therapien gegenüber Placebo sowohl im QMG (MD −2,40; 95 %-KI −3,10 bis −1,71) als auch in der MG-ADL-Skala (MD −1,59; 95 %-KI −1,87 bis −1,31). Die Meta-Regression ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherem mittlerem Alter und einer verminderten Therapieeffektivität im QMG (β pro 10 Jahre: +1,21; p=0,047), entsprechend einer Abschwächung des Behandlungseffekts. Das Alter erklärte 25,4 % der Heterogenität zwischen den Studien. Für die MG-ADL-Skala zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang (β: 0,08; p=0,778). Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass der Alterseffekt insbesondere bei FcRn-Inhibitoren ausgeprägt ist. Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse.
Schlussfolgerungen: Das Patientenalter beeinflusst die beobachtete Wirksamkeit von MG-Therapien in Abhängigkeit vom gewählten Endpunkt. Während sich für den QMG eine altersabhängige Abschwächung des Therapieeffekts zeigt, bleibt die MG-ADL-Skala unbeeinflusst. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung altersstratifizierter Analysen und sprechen für eine stärkere Berücksichtigung altersabhängiger Effekte in zukünftigen Studien sowie in der individualisierten Therapieentscheidung.

DGN-WP-566

TeleNeurologisch Ambulante Versorgung in Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern (TENEAM): Ein Innovationsfondsprojekt zur Verbesserung der neurologischen Versorgung im ländlichen Raum

Franziska Lieschke[1], Helena Franziska Pernice[1], Anne Charlotte Reindl[1], Christina Marie Henz[1], Michael Schäfer[1], Antonia Blank[1], Max-Pelgrom de Haas[1], Alexander Dressel[2], Matthias Grothe[3], Heinrich J. Audebert[1], Christiana Franke[1]

[1]Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland, [2]Medizinische Universität Lausitz Carl Thiem (MUL-CT), Klinik für Neurologie, Cottbus, Deutschland, [3]Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland

Hintergrund: Aufgrund der demographischen Bevölkerungsstruktur besteht in den Bundesländern Brandenburg und Mecklenburg ein überdurchschnittlicher Bedarf für eine neurologische Versorgung. Dem gegenüber steht eine im Bundesvergleich sehr geringe Dichte ambulant tätiger Neurologinnen und Neurologen. Gleichzeitig können neurologische Symptome weitgehend audiovisuell erfasst werden, sodass sich diese Krankheitsbilder besonders gut für eine telemedizinische Versorgung anbieten.

Ziele: Ziel ist die Milderung der Unterversorgung und Versorgungsungerechtigkeit. TENEAM versteht sich dabei komplementär zur niedergelassenen fachärztlichen Versorgung. Durch den Aufbau eines nachhaltigen telemedizinischen Netzwerks zwischen ambulant tätigen Haus:ärztinnen, Neurolog:innen der Projektregion und Universitätsklinken mit Spezialexpertise möchte TENEAM einen zeitnahen und bedarfsgerechten Zugang von Patient:innen mit neurologischen Erkrankungen zu einer gestuften und koordinierten Versorgung in strukturschwachen Regionen schaffen. Damit sollen Versorgungslücken geschlossen werden und ein Mehrwert für Patientinnen und Patienten angestrebt werden.

Fragestellung: In TENEAM wird untersucht, ob eine telemedizinische Untersuchung und Begleitung zu einer Verbesserung in der Versorgung neurologischer Patient:innen führt und dadurch Krankenhausbehandlungen reduziert.

Methoden: In die prospektive multizentrische, randomisierte Studie sollen 8.610 Patient:innen eingeschlossen werden, bei denen von hausärztlicher Seite die Indikation zur neurologischen Vorstellung gestellt wurde.

Durch die drei universitären Zentren Cottbus, Greifswald und Berlin, sowie durch 10 neurologische Schwerpunktpraxen werden die Patient:innen der Interventionsgruppe zunächst in einer der 180 teilnehmenden Hausarztpraxen mit moderner Telemedizin-Technik neurologisch untersucht und im Projektzeitraum auch mit mobilen Geräten der Patienten von zuhause mit- und weiterbehandelt (Abb. 1). Die Kontrollgruppe verbleibt in der Regelversorgung ohne telemedizinische Unterstützung.

Der primäre Endpunkt sind Krankenhausbehandlungen (sowohl stationäre als auch ambulante Fälle in Notaufnahmen) aufgrund ambulant-sensitiver neurologischer Diagnose innerhalb von 6 Monaten nach Feststellung eines neurologischen Abklärungsbedarfs. Weitere zentrale Evaluationen umfassen die Zeit von hausärztlicher Überweisung bis Vorstellung in fachneurologischer Praxis/Teleambulanz, die Zufriedenheit bei Patient:innen und medizinischen Berufsgruppen und gesundheitsökonomische Parameter. Die Evaluation erfolgt durch die TU München und dem Institut für Allgemeinmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin. Der Umsetzungszeitraum beträgt 45 Monate (Laufzeit: 01. Juni 2025 – 28. Februar 2029).

Ergebnisse: Die Rekrutierung wurde im November 2025 begonnen. Derzeit wurden 264 Patient:innen eingeschlossen (30.03.2026). Erste Erfahrungen zeigen eine hohe technische Umsetzbarkeit sowie eine gute Akzeptanz seitens der Patient:innen und Behandelnden.

Schlussfolgerungen: Es wird erwartet, dass die telemedizinische Betreuung zu einer Verbesserung der Versorgung und einer Reduktion von Hospitalisierungen führt. Das aufgebaute telemedizinischen Netzwerks kann dann über die Projektlaufzeit hinweg in die Regelversorgung eingebunden werden. Die Studie trägt damit dazu bei, digitale Versorgungsmodelle weiterzuentwicklen.

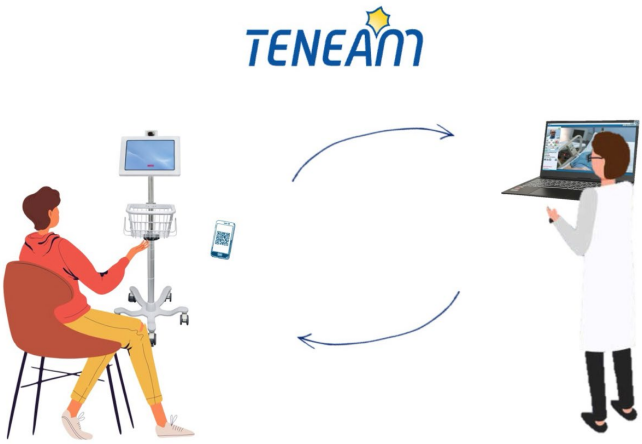


Abb. 1 Schematische Darstellung der mobilen telemedizinischen Technik. Links Patientin in der Hausarztpraxis vor dem MeyCart bzw. mit ihrem mobilen Endgerät, auf dem gerade ein Rezept angezeigt wird; rechts Teleneurologin in der Videosprechstunde mit Notebook.

DGN-YT-45

Unterschätzte Prävalenz: Die Sjögren-Erkrankung in neurologischen Patientenkollektiven

Luissa Cara Hansen[1], Franz Felix Konen[1], Tabea Seeliger[1], Erda Bucak[1], Lina Marie Albers[1], Konstantin F. Jendretzky[1], Sandra Nay[1], Lea Grote-Levi[1], Philipp Schwenkenbecher[1], Diana Ernst[2], Torsten Witte[2], Thomas Skripuletz[1]

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

Hintergrund: Die Sjögren-Erkrankung ist eine systemische Autoimmunerkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen, die durch lymphozytäre Infiltration und Zerstörung exokriner Drüsen mit Sicca-Symptomatik charakterisiert ist. Neben der glandulären Manifestation treten häufig extraglanduläre Beteiligungen auf, insbesondere neurologische. Diese umfassen periphere Neuropathien der small und large fibers, die klinisch teilweise einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) ähneln können, Myositiden sowie zentrale Manifestationen wie Vaskulitiden und Myelitiden. Die Prävalenz neurologischer Manifestationen wird vermutlich unterschätzt, und es ist bislang unklar, bei welchen neurologischen Erkrankungen eine Sjögren-Erkrankung besonders häufig vorliegt.
Ziele: Ziel der Studie ist die Darstellung der Prävalenz der Sjögren-Erkrankung in einer großen neurologischen Kohorte sowie die Identifikation klinischer Hinweise („Red Flags") für deren Vorliegen.
Fragestellung: Wie häufig ist die Sjögren-Erkrankung bei neurologischen Patientinnen und Patienten, und bei welchen Krankheitsbildern ist die Prävalenz am höchsten? Lassen sich klinische Red Flags definieren?
Methoden: Retrospektive Analyse einer großen Patientenkohorte eines spezialisierten Neuro-Sjögren-Zentrums. Erfasst wurden demographische, klinische und laborchemische Daten. Das Screening erfolgte mittels Saxon- und Schirmer-Test. Die Patientinnen und Patienten wurden nach neurologischen Diagnosen kategorisiert.

Ergebnisse: Zwischen 2008 und 2026 wurden 2155 neurologische Patientinnen und Patienten auf eine Sjögren-Erkrankung gescreent. Insgesamt wurde bei 468/2155 (21,7%) eine Sjögren-Erkrankung diagnostiziert. Die größte diagnostische Gruppe stellten Polyneuropathien dar, in dieser Subgruppe zeigte sich die höchste Prävalenz mit 235/1023 (23,0%). Die Analyse potenzieller Red Flags ist derzeit Gegenstand laufender Auswertungen. Die finalen Ergebnisse werden auf dem Kongress präsentiert.
Schlussfolgerungen: Die Sjögren-Erkrankung ist in der Neurologie häufig und wird möglicherweise unterschätzt, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathien. Eine systematische Diagnostik erscheint sinnvoll, um behandelbare Ursachen frühzeitig zu identifizieren. Die Identifikation klinischer Red Flags könnte die diagnostische Sensitivität im klinischen Alltag weiter verbessern.

DGN-YT-48

Versorgungsrealität der CIDP: Multizentrische Analyse von Therapiesequenzen im Kontext evidenzbasierter Leitlinien

Nico Woytossek[1], Franz Felix Konen[1], Katharina Kneer[2], Erda Bucak[1], Anna Lena Fisse[3], Frauke Stascheit[4], Konstantin F. Jendretzky[1], Stefan Gingele[1], Toghrul Gasimli[2], Rafael Klimas[3], Jeremias Motte[3], Ralf Gold[3], Alexander Maximilian Grimm[2], Kalliopi Pitarokoili[3], Thomas Skripuletz[1]
[1]Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, [2]Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland, [3]Klinik für Neurologie, St. Josef-Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland, [4]Neuroscience Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine immunvermittelte Erkrankung des peripheren Nervensystems mit progredienten oder schubförmigen motorischen und sensiblen Defiziten. Die Diagnose basiert auf klinischen und elektrophysiologischen Kriterien gemäß den aktuellen EAN/PNS-Leitlinien. Therapeutisch stehen mit intravenösen und subkutanen Immunglobulinen (IVIg, SCIg), Glukokortikoiden und Plasmapherese etablierte Erstlinientherapien zur Verfügung.
Darüber hinaus werden bei unzureichendem Ansprechen verschiedene Zweitlinien- und Eskalationstherapien eingesetzt, darunter klassische Immunsuppressiva und B-Zell-gerichtete Therapien. Trotz dieser Optionen bestehen erhebliche Unterschiede in der praktischen Anwendung hinsichtlich Therapiewahl, Dosierung und Sequenzierung.
Ziele: Ziel dieser Studie war die Analyse von Therapiesequenzen, Dosierungen und Eskalationsstrategien bei CIDP in der klinischen Routine vor der Ära der „neuen" Therapien wie der Modulation des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn).
Fragestellung: Wie werden immunmodulatorische Therapien bei CIDP in spezialisierten Zentren im Real-World-Setting eingesetzt und wie unterscheiden sich diese von leitlinienbasierten Empfehlungen?
Methoden: In dieser multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 511 CIDP-Patienten aus vier deutschen Zentren eingeschlossen.
Es erfolgte eine Auswertung klinischer Daten, funktioneller Scores (INCAT, RODS) sowie detaillierter Therapieparameter einschließlich Sequenzen, Dosierungen, Intervalle und Eskalationstherapien.
Ergebnisse: IVIg (90%) und Glukokortikoide (56%) waren die am häufigsten eingesetzten Therapien. Während etwa die Hälfte der Patienten initial mit Glukokortikoiden behandelt wurde, wechselte die Mehrzahl im Verlauf auf Immunglobuline. IVIg stellte die zentrale Therapie über den gesamten Krankheitsverlauf dar, häufig mit variabler Dosierung und Intervallgestaltung. SCIg wurde zunehmend als Erhaltungstherapie eingesetzt.
Zweitlinientherapien wie Azathioprin oder Mycophenolat wurden bei 16% bzw. 6% der Patienten verwendet, während Eskalationstherapien bei 24% zum Einsatz kamen, am häufigsten Rituximab. Insgesamt zeigte sich eine ausgeprägte Heterogenität der Therapiestrategien.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung der CIDP im klinischen Alltag ist durch eine hohe Variabilität geprägt und weicht teilweise von leitlinienbasierten Schemata ab. Immunglobuline bilden die zentrale Therapie, während Glukokortikoide häufig initial eingesetzt, jedoch oft im Verlauf ersetzt werden. Die häufige Anwendung von Eskalationstherapien unterstreicht den Bedarf an wirksameren Behandlungsoptionen und die Bedeutung neuer Therapieansätze wie FcRn-Modulatoren.

DGNN – Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Artificial Intelligence

DGNN-WP-68

Deep Learning – Driven Segmentation of Diseased Muscle Fibers

Jenny Meinhardt[1], Yozlem Bahar[1], Emanuel Wyler[2], Raphael Raspe[1], Tom Aschmann[1], Werner Stenzel[1], Helena Radbruch[1]
[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland, [2]Max Delbrück Center for Molecular Medicine, AG Landthaler, Berlin, Deutschland

Background: Spatial omics technologies offer novel opportunities to investigate tissue architecture and molecular organization in situ. However, accurate segmentation of muscle fibers remains a major technical challenge, particularly in pathological conditions where fiber morphology deviates from normal histology. Existing segmentation algorithms are typically trained on structurally preserved tissue and show limited performance in disease contexts characterized by fiber atrophy, angulation, and heterogeneous staining patterns.
Objectives: To develop and validate a robust, disease-aware deep learning workflow for muscle fiber segmentation in human skeletal muscle, enabling improved structural annotation for spatial omics analyses in different myopathies.
Questions: (1) Can deep learning–based segmentation models be adapted to accurately detect muscle fibers across a spectrum of pathological conditions? (2) Does the inclusion of neuropathologically annotated training data improve segmentation performance in diseased tissue?
Methods: We established a segmentation workflow using human skeletal muscle samples from healthy controls, ME/CFS patients exhibiting type 2B fiber atrophy, and cases of critical illness myopathy, thereby covering a wide range of pathological alterations. A neuropathologically curated training dataset comprising approximately 1,300 images was generated, reflecting diverse morphologies, cell types, and staining conditions. Two deep learning–based models from the Cellpose framework (CellposeSAM and cyto3) were fine-tuned using this dataset to achieve disease-aware segmentation. Model performance was iteratively optimized through training cycles and validated on independent test images.
Results: The curated dataset enabled robust model adaptation to heterogeneous muscle pathology, including atrophic, angulated, and irregularly shaped fibers. Fine-tuned models demonstrated improved segmentation performance across varying disease states compared to baseline configurations, particularly in samples with pronounced morphological alterations. The workflow proved applicable to spatial omics datasets, supporting reliable extraction of structural features in both healthy and diseased muscle tissue.
Conclusions: We present a deep learning–based segmentation workflow that improves the accuracy and robustness of muscle fiber detection in pathological skeletal muscle. By incorporating neuropathologically annotated training data, this approach enhances structural characterization in spatial biology applications and facilitates downstream analyses of disease-associated tissue alterations in conditions even with severely affected cytoarchitecture as in critical illness myopathology. The generated dataset provides a valuable resource for future studies aiming to integrate morphology with molecular profiling in neuromuscular disease.

Muscle & Nerve

DGNN-WP-23

Human sural nerve biopsies provide insights into pathology and pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT-SORD)

Maike Dohrn[1], Davide Pareyson[2], Chiara Pisciotta[2], Heike Kölbel[3], Andreas Roos[3,4], Gian Maria Fabrizi[5], Arman Cakar[6], Yesim Parman[6], Stephan Züchner[7], Joachim Weis[8]

[1]RWTH Aachen University Hospital, Department of Neurology, Aachen, Deutschland, [2]Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Rare Neurological Diseases Unit, Department of Clinical Neurosciences, Milan, Italy, [3]University of Duisburg-Essen, Department of Neuropediatrics and Neuromuscular Centre for Children and Adolescents, Center for Translational Neuro and Behavioral Sciences, Essen, Deutschland, [4]Heinrich Heine University Düsseldorf, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland, [5]University of Verona, Department of Neurosciences, Biomedicine, and Movement Sciences, Verona, Italy, [6]Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Neuromuscular Unit, Department of Neurology, Istanbul, Turkey, [7]University of Miami, Department of Biology, Miami, United States, [8]RWTH Aachen University Hospital, Institute of Neuropathology, Aachen, Deutschland

Background: Pathogenic variants in the sorbitol dehydrogenase gene (SORD) are among the most common causes of recessively inherited neuropathies. Histological examinations of homozygous *SORD* knockout rats revealed a significant loss of predominantly large axons, which was particularly pronounced in distal and motor nerves, as well as clusters of regenerating and thinly myelinated axons, isolated circular Schwann cell processes resembling onion bulb formations, and abnormally enlarged ("balloon-like") myelin sheaths around intact axons.

Objectives: The aim of this study was to systematically and quantitatively examine the histology of human nerves and to correlate the results with clinical course, genotype, nerve conduction studies (NCS), and published animal models.

Questions: Which mechanisms of nerve damage can be detected histologically? Are there histological correlates for the often-slowed nerve conduction velocity observed in NCS? To what extent do biopsy results resemble the histological phenomena observed in KO rats?

Methods: Five sural nerve biopsies were taken primarily for diagnostic purposes. Patients consented to the scientific use of their samples. The neuropathological examination was performed according to established protocols at a reference center.

Results: At the time of biopsy, the patients (4 male, 2 female) were 26 years old on average (range: 16–47 years). The predominant clinical picture consisted of moderate to severe flaccid distal paresis of the leg muscles, with involvement of the upper extremities in two patients. Sensory symptoms were reported by three patients. NCS revealed a length-dependent, symmetrical, axonal, and predominantly motor neuropathy as the primary manifestation. Histologically, the estimated density of myelinated fibers in the sural nerves was mildly to moderately reduced (mean: 17%), with a primarily axonal degeneration pattern and a distinct demyelinating component. The number of unmyelinated axons was reduced as well. In all cases, we observed focal intraaxonal accumulations of degenerated organelles and autophagosomes, suggesting progressive axonal damage. A small number of myelin ovoids were likely due to recent degradation of nerve fibers. Similarly, individual clusters of regenerating nerve fibers were found in all nerve samples. In addition, individual nerve fibers with disproportionately thin myelin sheaths were observed.

Conclusions: Our study suggests that both loss of fast-conducting axons and actual demyelination are part of the pathology in CMT-SORD. Myelin abnormalities resembled the findings in the CMT-SORD rat model and in mice with galactose neuropathy. In humans, however, it has not yet been possible to histologically examine motor nerves that are most severely affected clinically. Nevertheless, our cases suggest that due to alterations in sorbitol metabolism and presumed osmotic stress, myelin pathologies also occur in human patients.

DGNN-WP-28

Vasculitic fasciitis characterizes a distinct subset of vasculitic myopathy with interferon-gamma signature

Nikolas Bublitz[1], Iago Pinal-Fernandez[2], Corinna Preuße[3], Andrew L. Mammen[2], Marie-Therese Holzer[1], Felix Kleefeld[3], Hans-Hilmar Goebel[3], Maria Casal-Dominguez[2], Katherine Pak[2], Ina Kötter[1], Jeffrey Sieffert[3], Christian Furth[3], Felix Feldhaus[3], Norman Görl[4], Franziska Fieber[5], Rieke Alten[6], Tobias Huber[1], Vincent Casteleyn[3], Andreas Roos[7], Martin Krusche[1], Udo Schneider[3], José C. Milisenda[8], Werner Stenzel[3]

[1]Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [2]National Institutes of Health, Bethesda, United States, [3]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [4]Rheumazentrum Nordwest, Wismar, Deutschland, [5]Klinikum Südstadt Rostock, Rostock, Deutschland, [6]Schlosspark-Klinik Charlottenburg, Berlin, Deutschland, [7]Universitätsklinikum Duisburg-Essen, Duisburg, Deutschland, [8]Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

Background: Vasculitic myopathy (VM) represents a nonspecific manifestation of various vasculitic syndromes that presents with myalgia, leg tenderness, and muscle weakness. Most cases of VM develop in the context of polyarteritis nodosa (PAN), antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, or rheumatoid vasculitis, or manifest as single organ vasculitis. Muscle inflammation in VM is poorly understood, and most studies essentially report the presence of vasculitic changes demonstrated by microscopic analysis of skeletal muscle tissue. However, no detailed characterization or in-depth analyses have been performed so far.

Objectives: The aim of our study was to investigate the phenotype of VM in a homogeneous cohort of ANCA-negative vasculitis based on skeletal muscle biopsy specimens and the retrospective analysis of patient charts.

Questions: What are the morphological and immunological features of VM?

Methods: Multidimensional morphologic (histomorphology, transmission electron microscopy) and immune profiling (quantitative real-time polymerase chain reaction, bulk RNA sequencing) was carried out to clarify the pathophysiology of muscle inflammation in VM.

Results: ANCA-negative VM typically presents with myalgia involving the lower extremities, accompanied by cutaneous manifestations, constitutional symptoms, and marked systemic inflammation. Half of the patients (6/12; 50.0%) met the classification criteria for 'classic PAN'. Serum creatine kinase (CK) activity was normal in most cases (10/12; 83.3%). The presence of skeletal muscle vasculitis was confirmed by histopathology in 9/12 (75.0%) cases. Specifically, ANCA-negative VM predominantly affected small arteries and was consistently associated with small vessel involvement of the epimysial fascia (9/10; 90.0%), which was termed 'vasculitic fasciitis' (VF). Signs of necrotizing vasculitis were occasionally noted (3/9; 33.3%). Mild endomysial fibrosis and muscle fiber necrosis could be compatible with a rather acute disease onset and may account for normal or slightly elevated levels of serum CK activity, respectively.

Additionally, nonspecific myopathic changes such as capillary vessel mural thickening and variations of muscle fiber size were detected in all analyzed muscle biopsy specimens. Immunohistochemical studies revealed perifocal sarcolemmal upregulation of major histocompatibility complex class I in the majority of cases (10/11; 90.9%). RNA sequencing revealed that ANCA-negative VM is characterized by a dominant interferon-gamma-driven immune response, broad cytokine activation including tumor necrosis factor-related genes, and selective upregulation of angiogenesis- and endothelium-associated transcripts.

Conclusions: VF represents a distinct histopathological pattern and possibly a diagnostic lesion associated with ANCA-negative VM that can manifest with signs of fascial inflammation on MRI and likely contributes to localized pain. ANCA-negative VM is characterized by a dominant IFNγ-driven immune response, broad cytokine activation including IL-6, TNF-related genes, and selective upregulation of angiogenesis-and endothelium-associated transcripts.

DGNN-WP-31

Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in muscle and blood is a promising novel biomarker for the diagnosis and monitoring of myositis

Leonie Kather[1], Alexander Mensch[2,3], Melanie Huber[4], Angela Roth[1], Carina Schreijäck[4], Vincent Umathum[5], Heidrun Krämer-Best[6], Ulf Müller-Ladner[4], Markus Otto[2], Marek Bartkuhn[7], Elena Neumann[4], Anne Schänzer[1]
[1]Institute of Neuropathology, Justus-Liebig University, Giessen, Deutschland, [2]Department of Neurology, University Medicine Halle, Halle (Saale), Deutschland, [3]Heimer Institute for Muscle Research, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland, [4]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Justus-Liebig University Giessen, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Deutschland, [5]Institute of Pathology and Molecular Pathology, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Ulm, Deutschland, [6]Department of Neurology, Justus-Liebig University, Giessen, Deutschland, [7]Biomedical Informatics and Systems Medicine, Justus-Liebig University, Giessen, Deutschland

Background: Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) represent a heterogeneous group of autoimmune diseases characterised by immune-mediated muscle fibre damage. An accurate diagnosis is essential for determining the most appropriate treatment plan and prognosis for each patient. In recent years, muscle biopsy has played an increasingly important role in improving diagnostic precision. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) is a key mediator of immune cell adhesion and transmigration. While ICAM-1 expression is limited to endothelial cells in healthy skeletal muscle, it is upregulated in myocytes in myositis. The role of ICAM-1 has not yet been investigated in a larger cohort of patients with IIM.

Objectives: The aim of the study was to establish an automated method of quantifying ICAM1 expression in muscle sections, and to analyse whether ICAM1 could serve as a diagnostic and prognostic marker for myositis and treatment response in muscle biopsies and blood samples.

Methods: A total of 306 muscle biopsies (28% myositis, 16% healthy control (HC), 56% other pathology (OP)) and 146 blood samples (42% myositis, 15% HC and 43% OP) were included. In 109 cases, tissue and blood samples were available from the same patient. ICAM-1 expression was assessed retrospectively on DAB stained whole-muscle sections. The number of positive ICAM-1 pixels per μm^2 (% of total section area) was quantified using digital image analysis (QuPath). Soluble ICAM-1 (sICAM-1) was measured in serum using an ELISA assay.

Results: The expression of ICAM-1 was significantly higher in myositis sections (mean: 36.5% ± 26.1%) than in HC (mean: 5.9% ± 4.0%, $p < 0.0001$) and OP (mean: 5.5% ± 4.0%, $p < 0.0001$). ROC analysis showed a high sensitivity (0.77), specificity (0.93) and area under the curve (AUC, 0.891) for discriminating between myositis and non-myositis muscle sections. sICAM-1 levels were significantly higher in serum of patients with myositis not receiving immunosuppressive therapy (mean: 316 ng/ml ± 123) than in HC (mean: 244 ng/ml ± 598.64, $p = 0.0236$). Regression analysis revealed a significant correlation between ICAM1 expression in muscle sections and blood samples from 12 myositis patients not receiving immune-modulating treatment ($r = 0.53$, $p = 0.04$).

Conclusion: ICAM-1 is a promising novel diagnostic marker for myositis in muscle biopsies. The results of our pilot study analysing sICAM-1 in blood samples indicate that sICAM-1 may serve as a diagnostic marker and may be useful for monitoring therapeutic responses in myositis.

DGNN-WP-55

The chaperonin TRiC component Cct3 is required for axonal transport, myelination, and neuromuscular junction refinement

Xiaomeng Zhang[1], Kamil Zajt[1,2], Tayfun Palaz[1], Lisa Wang[1], Martin Groß[1], Florian Kraft[3], Joachim Weis[1], Juliane Bremer[1]
[1]Institute of Neuropathology, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, [2]University Hospital Cologne, Cologne, Deutschland, [3]Center for Human Genetics and Genomic medicine, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Background: TRiCopathies are recently discovered neurodevelopmental diseases caused by pathogenic variants in components of the chaperonin tailless complex polypeptide 1 ring complex (TRiC). Composed of chaperonin containing TCP1 subunits 1-8 (CCT1-8), TRiC acts as a chaperone that is required for folding of 10% of proteome, including actin and tubulin. Patients with TRiCopathies display variable combinations of cognitive impairment, epilepsy, polymicrogyria, white matter reduction, cerebellar hypoplasia and alterations in the peripheral neuromuscular system.
Objectives: Here, we aimed at better understanding the pathophysiological role of Cct3 in neurodevelopment, particularly in myelin formation and the neuromuscular system using zebrafish as a model system.
Questions: We asked whether the observed phenotypes in patients with TRiCopathies are conserved in zebrafish and which mechanisms are involved in the pathophysiology.
Methods: We have generated two CRISPR/Cas9 loss-of-function alleles of the orthologous zebrafish *cct3* gene. By combining these alleles with transgenic lines and immunostainings we visualized different cell types and subcellular structures in the nervous system by confocal microscopy. Furthermore, we performed electron microscopy to examine zebrafish in comparison to human patient-derived tissue.
Results: We demonstrated that *cct3* mutant zebrafish fail to form normal myelin sheaths. This was associated with early apoptotic death of neural crest-derived Schwann cells, which were particularly vulnerable to loss of Cct3 function. In line with the observations in patients, developmental refinement of neuromuscular junctions (NMJ) required Cct3. Furthermore, we observed profound cytoskeletal alterations, in particular of tubulin and microtubules as well as severely disturbed microtubule-dependent axonal transport of organelles in peripheral motor axons. Cct3 displays an essential role in myelination, survival of neural crest-derived cells, NMJ refinement, tubulin and microtubule biology as well as axonal transport.
Conclusions: These data enhance our understanding of the conserved role of Cct3/TRiC in the developing nervous system and the pathophysiological mechanisms in TRiCopathies. Given that axonal transport is essential for transport of axon-glial and signaling factors shaping the NMJ, we speculate that the essential role of Cct3 in axonal transport is a common denominator for the observed phenotypes.

Neurodegeneration

DGNN-WP-6

The Enteric Diagnosis of α-Synuclein Aggregation Disorders

Julius F. W. Schulten[1,2,3] im Namen von AG Schnitzler, Walter J. Schulz-Schaeffer[4]
[1]Saarland University, Institute for Neuropathology, Homburg (Saar), Deutschland, [2]Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Institute for Neurology, Düsseldorf, Deutschland, [3]Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Institute for Clinical Neurosciences and Medical Psychology, Düsseldorf, Deutschland, [4]Saarland University, Medical Faculty and Saarland University Hospital, Institute for Neuropathology, Homburg (Saar), Deutschland

Background: According to Braak's hypothesis, α-synuclein aggregation diseases such as Parkinson disease are triggered by aggregated α-synuclein (α-Syn) in the gastrointestinal tract, which spreads in a prion-like manner to the central nervous system. Consequently, the pathologically misfolded protein should be detectable early and abundantly in enteric tissue, rendering the various parts of the gastrointestinal tract an attractive target for biomarker research.
Objectives: The question arises as to whether these pathophysiological assumptions can be utilized for diagnostic purposes. Our work group set out to determine the optimal biopsy site, minimum biopsy size, and histopathological technique for enteric diagnosis.
Questions: Which sections of the intestine are suitable as diagnostic targets? What is the minimum biopsy size? What diagnostic performance can be achieved after controlling for aggregate load and phosphorylation status?
Methods: Samples were obtained from the esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, colon, appendix, and rectum. These specimens had previously been collected during autopsies of 20 patients with either a neuropathologically validated diagnosis of Parkinson disease or Lewy body dementia, as well as 15 cases with atypical parkinsonian disorders or other clinical differential diagnoses. Gold-standard immunohistochemistry was compared with PET blot as an established method in the field of prion and prion-like diseases for highly specific aggregate detection. Antibodies against native and phosphorylated α-syn wereused, and varying proteinase pretreatments were compared.
Results: A gradient with at least two peaks was observed, with local maxima in the stomach and ileum. The minimum biopsy size was in the range of more than 30mm^2 for most specimens and especially after control for phosphorylation and aggregation status. A protocol using PET blot and the antibody pSer129 on gastric autopsy specimens achieved a sensitivity of 81% and a specificity of 92%.
Conclusions: This study contributes to the search for peripheral biomarkers of α-synuclein aggregation diseases and identifies the stomach and ileum as suitable targets for enteric diagnostics in principle. In addition to targets that have already been researched, such as the submandibular gland and skin biopsies, our protocol offers the option of utilizing resections from the gastrointestinal tract for diagnostic purposes. At the same time, the high minimum biopsy size required for the detection of aggregates and phosphorylation highlights clear limitations of enteric diagnostics for clinical routine.

DGNN-WP-8

Alzheimer's Disease with and without TDP-43 pathology differ in the solubility patterns of the proteome

Anne Wiedmer[1], Bas Lahaije[1], Sandra Tomé[1], Klara Gawor[1], Jolien Schaeverbeke[1], Rik Vandenberghe[2], Christine A. F. von Arnim[3], Markus Otto[4], Pedro Magalhães[5], Dietmar Thal[1]

[1]KU Leuven, Department of Imaging and Pathology and Leuven Brain Institute, Laboratory of Neuropathology, Leuven, Belgium, [2]KU Leuven, Department of Neurosciences, Laboratory for Cognitive Neurology, Leuven, Belgium, [3]Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland, [4]Martin Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland, [5]KU Leuven, Research Group Molecular Neurobiology (VIB-KU Leuven), Leuven, Belgium

Background: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia, neuropathologically characterized by amyloid β (Aβ) plaques and neurofibrillary tangles consisting of abnormal phosphorylated tau (pTau). In addition, co-pathologies can influence disease progression and complicate both diagnosis and therapeutic intervention. Emerging evidence suggests that TDP-43 co-pathology, also known as limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathological changes (LATE-NC), plays a significant role in AD progression.

Objective: To determine the impact of TDP-43/LATE-NC co-pathology on the proteome of AD cases.

Methods: We studied a cohort of well-characterized human post-mortem brains. Samples from the perirhinal cortex (n = 78) and frontal cortex (n = 80) were analyzed. The cohort comprised non-demented controls, asymptomatic, and symptomatic AD cases, with both AD groups stratified by the presence or absence of LATE-NC. Samples underwent sequential centrifugation to generate four physiochemically distinct protein fractions: TBS-soluble, TBS-insoluble (dispersible), SDS-soluble, and formic acid-soluble. By doing so, changes in protein solubility can be identified in addition to simple protein abundance patterns. All samples were analyzed using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with data-independent acquisition (DIA). Differential expression and weighted gene co-expression network analyses were applied to identify proteomic signatures associated with AD+LATE-NC.

Results: A greater overall effect on the AD proteome of AD+LATE-NC cases in comparison to cases without LATE-NC was observed. Additionally, we identified a TDP-43–associated, coordinated protein solubility shift characterized by a region dependent depletion of soluble protein species and enrichment of insoluble protein species. Gene ontology analysis showed these proteins were enriched for pathways related to ubiquitination, the proteasome core complex, and synaptic organization.

Conclusions: The presence of TDP-43 pathology exacerbates the neurodegenerative process in AD presumably by compromising the solubility of many proteins, potentially causing alteration of respective protein functions. Notably, the TDP-43–associated solubility changes were primarily found in ribosomal and proteasomal proteins in both brain regions, suggesting that AD+LATE-NC cases exhibit heightened disruption of molecular pathways crucial for maintaining proteostasis compared to AD cases without LATE-NC. Together, these findings provide a potential mechanistic explanation for the increased aggregation burden reported in AD+LATE-NC cases.

Funding: FWO (Belgium), Alzheimer's Association (USA)

DGNN-WP-41

Detection of α-synuclein aggregates in peripheral tissue biopsies as a biomarker for Parkinson's disease

Wiebke Jürgens-Wemheuer[1], Daniel Martens[1], Leja Nessis[1], Konstantin Redl[1], Phillip Kulas[2], Sergiu Groppa[3], Wolfgang Jost[4], Walter J. Schulz-Schaeffer[1]
[1]Medical Faculty of the Saarland University, Institute for Neuropathology, Homburg, Deutschland, [2]Medical Faculty of the Saarland University, Clinic for Otorhinolaryngology, Homburg, Deutschland, [3]Medical Faculty of the Saarland University, Clinic for Neurology, Homburg, Deutschland, [4]Parkinson´s clinic Ortenau, Neurology, Wolfach, Deutschland

Background: The definite diagnosis of Parkinson´s disease (PD) is made by the detection of α-synuclein aggregates in the brain *post mortem*. Traces of α-synuclein aggregates in extracerebral tissue biopsies may serve as an appropriate biomarker to confirm a clinical diagnosis *in vivo*. Submandibular gland tissue from PD autopsies contains sufficient amounts of α-synuclein aggregates for detection.
Objectives: We aimed to determine whether detecting of α-synuclein aggregates in salivary gland biopsies is an effective means of diagnosing PD patients.
Methods: We examined the tissues of salivary gland biopsies from patients with clinical Parkinson's disease and their age-matched controls to detect α-synuclein aggregates. We used real-time quaking induced conversion (RT-QuIC) as a seed amplification assay, immunohistochemical detection, and the paraffin-embedded tissue blot (PET-blot) as confirmatory methods.
Results: In the initial analysis, the RT-QuIC assay demonstrated a sensitivity comparable to the clinical diagnosis when neuropathological examination is the gold standard and exhibited a similar level of specificity as the PET-blot method.
Conclusions: RT-QuIC assay on salivary gland biopsies may have the potential to serve as a valuable instrument to improve the diagnosis of PD. Further validation is necessary to substantiate these findings in a large-scale investigation.

DGNN-WP-49

AI-based assessment of thorn-shaped astrocytes in the very elderly (Vantaa 85+)

Benjamin Englert[1], Henri Puttonen[1,2], Gabor Kovacs[3,4], Liisa Myllykangas[1,2], Olli Tynninen[1,2]
[1]University of Helsinki, Department of Pathology, Helsinki, Finland, [2]HUS Diagnostic Center at Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland, [3]University of Toronto, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Disease, Toronto, Canada, [4]University of Toronto, Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Toronto, Canada

Background: Ageing-related tau astrogliopathy (ARTAG), consisting of hyperphosphorylated tau in astrocytes, is common in the elderly. Its clinical significance is yet unclear. The hallmarks of ARTAG are granular/fuzzy and thorn-shaped astrocytes (TSA). TSA can occur in various locations in the grey and white matter. We previously evaluated the presence of ARTAG histologically in the Vantaa 85+ study, a unique population-based cohort, comprising 304 individuals who underwent autopsy, including thorough neuropathological assessment. Histological assessment revealed associations of ARTAG with male sex, limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathological changes, hippocampal sclerosis of age, argyrophilic grains and cerebrovascular disease.
Objectives: In addition to a previously conducted study assessing the presence of ARTAG lesions in the oldest old, we aim to quantify TSA in different brain regions by an AI-based algorithm, applying the Aiforia platform.
Questions: By accurate quantification of TSA, we want to further elucidate:
i. What is the TSA burden in various subregions and how are TSA spatially distributed in the very elderly?
ii. Can we identify a particular progression pattern?

iii. Are there differences between the two hemispheres?
iv. Does the distribution differ between various neuropathological disease groups?
Methods: Eight different brain regions from the medial temporal lobe, neocortex and midbrain were immunohistochemically stained (AT8) and light microscopically inspected for the presence of TSA. Positive samples were scanned and micrographs were uploaded to the Aiforia digital pathology platform (total n=576).To create an algorithm for the detection of TSA, 75 images were used as training dataset. After the algorithm reached a sufficient level of performance, it was validated independently by three neuropathologists. For the analysis of TSA, regions of interest will be marked and analysed using the Aiforiaalgorithm. Ultimately, a machine learning approach, such as SuStaIn modeling, will be tested.
Results: The algorithm created in Aiforia performs well, both for the recognition of brain tissue (total error: 0.04%, F1 score: 99.98%) and TSA (total error: 0.72%, F1 score: 99.64%). Analysis of individual brain sections is still ongoing.

DGNN-WP-61

Determinants of amyloid beta plaque composition in Alzheimer's disease

Antonia Neubauer[1,2,3], Paul Feyen[1,2], Susanna Pekrun[1,2], Sigrun Roeber[1,2], Viktoria Ruf[1,2], Felix Strübing[1,2], Jochen Herms[1,2,3]
[1]Ludwig Maximilians University of Munich, Center for Neuropathology and Prion Research, Munich, Deutschland, [2]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Deutschland, [3]Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Deutschland

Background: Amyloid beta (Aβ) deposition, a neuropathological hallmark of Alzheimer's disease (AD), along with hyperphosphorylated tau, accumulates in various forms in the brain. A large-scale overview of different Aβ plaque types in the human brain, as well as factors influencing and being influenced by them, is lacking.
Objectives: We aim to quantify Aβ deposition across brain regions in advanced AD cases. Correlations between deposit classes and associations with sex, genotypes, and clinical factors will be assessed. Thereby, we address the heterogeneity of AD and evaluate the clinical significance of specific deposition forms.
Questions: How are different types of Aβ deposits distributed and correlated with each other? How do sex and ApoE genotype impact the pattern of Aβ deposition? Which Aβ deposits are associated with a shorter disease duration?
Methods: The cohort comprises 84 advanced human AD cases with clinical dementia of the Neurobiobank Munich with up to eleven manually annotated cortical regions per case. Aβ deposits were segmented in 4G8 diaminobenzidine stains with a random forest pixel classifier. Segmented Aβ plaques were extracted, preprocessed, and classified into six deposit classes (cored, diffuse light, diffuse dense, small dense, compact plaques, and cerebral amyloid angiopathy/CAA) using a convolutional neural network with partial visual validation. To examine links between deposit classes, class densities and proportions were correlated with each other and with total Aβ deposit loads using Pearson correlation. To investigate the relationships between sex, ApoE genotype, and disease duration with Aβ classes, multiple linear regression models were applied, correcting for region names, sex, age at death, and ApoE status where appropriate.
Results: Frontal, parietal, temporal and insula cortex showed a median of 82-105 Aβ deposits/mm^2, which was significantly higher than in occipital, parahippocampal and entorhinal cortex with median loads of 28-50 deposits/mm^2. Diffuse light deposits dominated in all cortical regions, followed by small dense, diffuse dense, and compact plaques. All plaque class densities correlated positively with the overall Aβ deposit load except cored plaques and CAA, which showed no correlation. The densities of diffuse dense, small dense and compact plaques were positively correlated with each other. A higher proportion of diffuse light plaques was negatively correlated with diffuse dense, compact, small dense plaques and CAA.
Female cases presented with higher loads of diffuse light, diffuse dense, compact, and small dense plaques but equal densities of cored plaques and CAA as men. ApoE4 was associated with increased amounts of diffuse dense and small dense plaques in the cortex.

Short disease duration (<5 years) was associated with higher proportions of cored plaques and CAA than long disease duration (≥15 years). Cases with longer disease durations tended to have higher amounts of diffuse light and diffuse dense plaques.
Conclusions: Sex and ApoE4 genotype impact the Aβ deposition pattern regarding diffuse light, diffuse dense, compact and small dense plaques. Cored plaques stand out due to similar densities across different subgroups and an elevated proportion in AD with a rapid course, suggesting high clinical relevance and potential as a therapeutic target.

DGNN-WP-65

Profiling astrocyte involvement in multiple system Atrophy (MSA)

Viktoria Ruf[1], Doris Weissenbrunner[1,2], Yuanchao Li[2], Sigrun Roeber[1], Thomas Arzberger[1,2], Paul Feyen[1,2], Jochen Herms[1,2,3]
[1]Center for Neuropathology and Prion Research, Faculty of Medicine, LMU Munich, Munich, Germany, Munich, Deutschland, [2]German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) e. V., Site Munich, Munich, Germany, Munich, Deutschland, [3]Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany, Munich, Deutschland

Background: Multiple system atrophy (MSA) is a rare, adult-onset, fatal neurodegenerative disorder characterized histologically by α-synuclein-positive inclusions in oligodendrocytes (*glial cytoplasmic inclusions*, GCIs). In addition, we have previously demonstrated that granular, non-fibrillar tau aggregates associated with astrocytes are an invariable feature of MSA and appear to parallel the burden and distribution of α-synuclein pathology. Moreover, single-nucleus RNA-Sequencing (snRNA-Seq) has revealed an increased expression of *MAPT*, the gene encoding tau, in white matter astrocytes from MSA patients compared to controls.
Objectives: As the origin and pathological significance of these astrocyte-associated tau aggregates remain unclear, we sought to further characterize them and to further elucidate the role of astrocytes in MSA.
Methods: We leveraged our yet unpublished snRNA-seq dataset to characterize cell type-specific transcriptional changes in MSA using Gene Ontology (GO), Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), high-dimensional weighted gene co-expression network analysis (hdWGCNA) and CellChat to explore potential alterations in intercellular communication. In parallel, we performed immunohistochemical and immunofluorescence staining to independently assess the molecular and spatial features of astrocyte-associated tau pathology.
Results: Following oligodendrocytes, astrocytes exhibited the second highest number of DEGs across the brain regions examined, indicating broad transcriptional alterations. In addition to an aggregation-supporting environment, genes associated with myelination were upregulated, suggesting potentially aberrant activation of myelination-related gene programs in astrocytes. Cell-cell interaction analyses further revealed increased intercellular communication in regions with less pronounced α-synuclein pathology in MSA, whereas in regions with more severe pathology, interaction strength was overall reduced. Notably, increased astrocytic communication was observed in regions with otherwise reduced intercellular communication. In parallel, we further characterized the granular tau aggregates and found that individual tau granules had a mean volume of 0.1 μm^3, ranging from 0.001 to 100 μm^3. Of note, higher granule frequency was associated with larger granule volume, suggesting a degree of structural maturation. Using a total tau antibody for immunofluorescence staining, tau signal was also detected in AT8-negative astrocytes.
Conclusions: Our findings suggest that astrocytes are involved in disease-related processes in MSA, as reflected by broad transcriptional alterations and region-dependent changes in intercellular communication. The presence of granular tau aggregates, together with detectable total tau signal in AT8-negative astrocytes, indicates that these aggregates may, at least in part, derive from endogenous tau that is processed within astrocytes. Although it remains unclear whether these changes represent primary disease-driving mechanisms or secondary reactive responses, our data point to a potential contribution of astrocytes to the molecular pathology of MSA.

Neuroinflammation

DGNN-WP-69

Neuroimmune and Metabolic Alterations in Post-COVID Syndrome and ME/CFS

Helena Radbruch[1], Jenny Meinhardt[1], Tom Aschmann[1], Chiara Romagnani[2], Felix Wohlrab[3], Judith Bellmann-Strobl[3], Friedemann Paul[3], Gregor Ebert[4], Michael Mühlebach[5], Volker Bruns[6], Emanuel Wyler[7]
[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland, [2]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Deutschland, [3]Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Deutschland, [4]TU München, Institut für Virologie, München, Deutschland, [5]Paul Ehrlich Institut, Langen, Deutschland [6]Frauenhofer IIS, Medical Image Analysis, Erlangen, Deutschland, [7]Max Delbrück Center for Molecular Medicine, AG Landthaler, Berlin, Deutschland

Background: Post-COVID condition (PCC), frequently overlapping with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), is characterized by persistent neurological and systemic symptoms. Increasing evidence suggests involvement of neuroimmune dysregulation and metabolic alterations, yet the underlying mechanisms remain poorly understood.
Objectives: The SERIMM consortium aims to comprehensively characterize neuroimmune and metabolic alterations in PCS and PCS ME/CFS through multimodal analyses integrating clinical cohorts, cerebrospinal fluid (CSF), blood-based omics, spatial transcriptomics, and animal models.
Questions:
1. Are PCS and PCS ME/CFS associated with alterations in pathways of central and peripheral serotonin metabolism?
2. Do these conditions exhibit signatures of sustained neuroimmune activation?
3. Can multimodal molecular profiling and adapted animal models identify disease-specific pathways and potential biomarkers?
Methods: A prospective PCS cohort and a retrospective longitudinal cohort (n=40) were established. In addition, a CSF cohort (n=150; including PCS, inflammatory, and control samples) was assembled. Metabolites and Proteins in CSF and blood were quantified using liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS). Single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) of skeletal muscle (n=16) and spatial transcriptomics of post mortem brain stem tissue were applied to assess cell-type-specific and spatial immune activation. SARS-CoV-2 animal models (mice and hamsters) were used to investigate behavioral and molecular changes over time. Advanced image analysis approaches were implemented for tissue characterization.
Results: LC-MS analysis of CSF revealed alterations in tryptophan metabolism in PCS, including a reduced serotonin-to-tryptophan ratio and increased kynurenine pathway metabolites, indicating a shift toward inflammation-associated metabolic pathways. In peripheral blood, serotonin levels were strongly influenced by SSRI treatment, while PCS ME/CFS patients showed distinct alterations in indole metabolism, suggesting a potential link to microbiome-associated pathways.
Proteomic analyses identified changes in synaptic and innate immune pathways in PCS ME/CFS in line with spatial transcriptomics demonstrating activation of the innate immune system, particularly in perivascular niches, with microglia-like cells exhibiting a macrophage-associated phenotype (e.g., increased CD74, ITGAX, CD14 and reduced P2RY12 expression).
Animal models confirmed persistent behavioral alterations beyond the acute phase of infection, accompanied by ongoing molecular changes.

Conclusions: PCS and PCS ME/CFS are associated with sustained neuroimmune activation and significant alterations in tryptophan metabolism, particularly a shift toward the kynurenine pathway in the central nervous system. Multimodal analyses indicate that these changes involve both central and peripheral compartments and may be modulated by external factors such as medication. Ongoing integrative analyses aim to link molecular signatures with clinical phenotypes and to identify potential biomarkers and therapeutic targets.

Tumor

DGNN-WP-32

Deciphering the molecular granularity of subependymomas and its distinction from posterior fossa ependymoma

Karoline Hack[1,2], David Ghasemi[1,2,3], Melanie Schoof[1,2], Catena Kresbach[1,2,4], Benjamin Brokinkel[5,6], Claire Delbridge[7], Marius Schwabenland[8], Marco Prinz[8,9,10], Stephan Frank[11], Patrick N. Harter[12,13,14], Jürgen Hench[11], Kornelius Kerl[15], Camelia-Maria Monoranu[16], Markus Glatzel[4], Arend Koch[17], Viktoria Ruf[14], Leonille Schweizer[18,19,20], Abigail K. Suwala[21,22], Julia Neumann[4,23], Kenneth Aldape[24], Philipp Sievers[21,22], Christian Thomas[6], Ulrich Schüller[1,2,4]

[1]Research Institute Children's Cancer Center Hamburg, Hamburg, Deutschland, [2]Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [3]Hopp Children's Cancer Center (KiTZ), Heidelberg, Deutschland, [4]Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [5]Department of Neurosurgery, University of Münster, Münster, Deutschland, [6]Institute of Neuropathology, University Hospital Münster, Münster, Deutschland, [7]Institute of Pathology, Technical University of Munich, Munich, Deutschland, [8]Institute of Neuropathology, University Hospital Freiburg, Freiburg, Deutschland, [9]Signalling Research Centres BIOSS and CIBSS, University of Freiburg, Freiburg, Deutschland, [10]Center for Brain Research and Advancements In Neuroimmunology (BRAIN), Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Deutschland, [11]Department of Neuropathology, Institute of Pathology, Basel University Hospital, Basel, Schweiz, [12]Bavarian Cancer Research Center (BZKF), Partner Site Munich, Munich, Deutschland, [13]German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, a partnership between DKFZ and University/University Hospital, LMU Munich, Munich, Deutschland, [14]Center for Neuropathology and Prion Research, Faculty of Medicine, LMU Munich, Munich, Deutschland, [15]Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Children's Hospital Münster, Münster, Deutschland, [16]Institute of Pathology, Department of Neuropathology, University of Wuerzburg, Comprehensive Cancer Center (CCC) Mainfranken Wuerzburg, Wuerzburg, Deutschland, [17]Department of Neuropathology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland, [18]Institute of Neurology (Edinger Institute), University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt, Deutschland, [19]German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Frankfurt/Mainz, German Cancer Research Center (DKFZ), Frankfurt, Deutschland, [20]Frankfurt Cancer Institute (FCI), Frankfurt, Deutschland, [21]Department of Neuropathology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, [22]Clinical Cooperation Unit Neuropathology, German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland, [23]Center for Molecular Neurobiology (ZMNH), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [24]Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States

Background: The current CNS tumor classification of the WHO currently subsumes subependymomas (SE) of the supratentorial, infratentorial, and spinal compartment as a single tumor type. Molecular data on SE are generally sparce, but SE are known to exhibit distinct global DNA methylation profiles according to their anatomical location. Apart from this epigenetic heterogeneity, previous studies indicate that a fraction of posterior fossa tumors exhibiting DNA methylation profiles of SE morphologically appear as ependymomas and may demonstrate a relapsing disease.

Objective: A thorough molecular investigation of these understudied types of ependymomas and subependymomas should provide a basis for an improved diagnostic process.

Method: We assembled a cohort of ependymally and subependymally differentiated tumors that best match supratentorial (n=89), infratentorial (n=146), or spinal (n=45) SE DNA methylation profiles.

Results: Infratentorial tumors occurred at significantly higher ages and with a male to female ratio of 4:1. Furthermore, infratentorial tumors with an SE DNA methylation profile displayed two distinct subtypes, with one of them (n=49) being highly enriched for tumors that morphologically appear as ependymomas. These ependymomas carry a loss of chromo-

some 6 as well as *TERT* promoter mutations, and respective patients are significantly older while displaying a significantly shorter progression-free survival (5-year PFS of 72.85% (95% CI, 56.08% to 94.64%), compared to 93.09% (95% CI, 84.22% to 100%) for posterior fossa SE, p=0.00014). Supratentorial SE featured losses of chromosome 8, while a subset of tumors presented with a distinct DNA methylation profile and a chromothripsis-like segmentation of chromosome 6. Such chromosomal abnormalities were similarly observed in spinal SE, which was the least frequent type of SE in our series.
Conclusion: Taken together, we demonstrate that SE of different anatomical compartments differ by global DNA methylation pattern as well as copy number changes. Furthermore, DNA methylation profiling may help to distinguish SE from a type of infratentorial ependymomas that frequently shows relapses, but is distinct from PFA and PFB ependymomas and was therefore provisionally named PFC. These findings are likely to have implications for future classification and grading schemes of ependymal tumors.

DGNN-WP-38

Pituitary neuroendocrine tumor or pituitary adenoma? Let's ask the epigenome!

Matthias Dottermusch[1]
[1]*University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland*

Background: The introduction of the term pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) to replace pituitary adenoma has sparked a versatile debate among experts. The controversy surrounding this nomenclature change includes the question whether these tumors' biological identity truly corresponds to neuroendocrine tumors.
Objective: In this meta-analysis, DNA methylation data were interrogated to clarify whether the old or new nomenclature more accurately reflects the epigenome of these tumors.
Methods: Publicly available DNA methylation data of 100 NETs, 100 PitNETs/adenomas and 100 adenomas of various origins and lineages were compiled from 18 different publications. Epigenomic signatures characteristic of NETs and adenomas were defined and compared to those of PitNETs/adenomas. Promoter CpG methylation levels were investigated for hallmarks of cellular differentiation.
Results: Comparative DNA methylation analyses demonstrated that all 100 PitNETs/adenomas aligned more closely with NETs than with adenomas. Focusing on promoter-associated CpGs moreover confirmed robust epigenomic features associated with neuroendocrine differentiation in PitNETs/adenomas.
Conclusions: PitNETs/adenomas resemble NETs rather than adenomas on the epigenomic level. These findings support PitNET as the biologically more accurate term. Of note, appropriately addressing the broad spectrum of clinical behaviors in these tumors remains a critical issue of the current pituitary tumor classification framework and nomenclature.

DGNN-WP-39

Advancing methylation-based brain tumor classification through Nanopore sequencing data of cerebrospinal fluid-derived cell-free DNA

Julia Freese[1,2], Anton Appelt[1,2], Laure J. Ciernik[3,4], Enya Wieck[1,2], Marthe Sönksen[2], Martin Mynarek[2], Noémie Sura[5], Julia Forisch[5], Maximilian Leitheiser[6], Philipp Jurmeister[6], Frederick Klauschen[6,7,8], Marcel Seungsu Woo[9,10,11,12], Franz Lennart Ricklefs[5], Lasse Dührsen[5], Stefan Rutkowski[2], Markus Glatzel[13], Melanie Schoof[1,2,14], Klaus-Robert Müller[3,8,15,16], Michael Bockmayr[1,2,17], Ulrich Schüller[1,2,13]

[1]Research Institute Children's Cancer Center Hamburg, Hamburg, Deutschland, [2]Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [3]Machine Learning Group, Technische Universität Berlin, Berlin, Deutschland, [4]Hector Fellow Academy, Karlsruhe, Deutschland, [5]Department of Neurosurgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [6]Institute of Pathology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Deutschland, [7]Institute of Pathology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, [8]BIFOLD — Berlin Institute for the Foundations of Learning and Data, Berlin, Deutschland, [9]Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [10]Translational Neurodegeneration Laboratory, Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [11]Translational Neuroimaging Laboratory, McGill University Research Centre for Studies in Aging, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Québec, Canada, [12]Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Québec, Canada, [13]Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [14]Mildred Scheel Cancer Career Centre HaTriCS4, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, [15]Department of Artificial Intelligence, Korea University, Seoul, Korea, Rep. of South, [16]Max Planck Institute for Informatics, Saarbrücken, Deutschland, [17]bAIome – Center of Biomedical AI, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Background: Central nervous system (CNS) tumors require precise molecular diagnosis to optimize surgical strategies and targeted therapies. Currently, global DNA methylation profiling of surgically resected tumor tissue is considered the gold standard for CNS tumor classification. However, tumor location in inaccessible regions, high surgical risk, or lack of therapeutic benefit can limit the applicability of this method. Liquid biopsy has emerged as a minimally invasive alternative to detect tumor-derived biomarkers from bodily fluids. Nanopore sequencing of cell-free DNA (cfDNA) isolated from cerebrospinal fluid (CSF) enables rapid analysis of copy number variations (CNVs) and methylation-based classification of CNS tumors.

Objectives: In CSF, classification is often limited by sparse sequencing data due to the low abundance of circulating tumor DNA (ctDNA), and existing algorithms are primarily designed for the analysis of tumor tissue.

Methods: Here, we introduce NanoFlux, an ensemble model designed for the classification of common brain tumors based on Nanopore-sequenced cfDNA isolated from the CSF. NanoFlux was trained using an array-based reference dataset comprising 3,871 tumor tissue samples and validated on a cohort of 140 Nanopore-sequenced cfDNA samples.

Further validation was conducted on an independent real-world clinical cohort of 74 patients with imaging-suspected brain tumors. After pre-operative CSF analysis, all patients underwent tissue biopsies with neuropathological work-up.

Results: In the validation cohort, accurate tumor classification was achieved in 78/127 (61.4%) cases with no misdiagnoses. NanoFlux was benchmarked against three established algorithms, which correctly classified at most 56/127 (44.1%) samples. Applying NanoFlux, preoperative detection of tumor DNA, including potential copy number alterations, was possible in 20/60 (33.3%) of cases in patients with an afterwards-confirmed CNS tumor.

Correct tumor class prediction via global DNA methylation profiling was achieved in 13/60 (21.7%), whereas the three benchmarked models correctly classified at most 5/60 (8.5%) samples. 14 cases (18.9%) of the cohort did not demonstrate tumor presence by tissue work-up, which was predicted in all cases by Nanopore sequencing of the CSF using NanoFlux.

Conclusions: In summary, NanoFlux demonstrates an improved methylation-based classification of nanopore-sequenced cfDNA isolated from CSF, highlighting the potential of CSF-based liquid biopsy for routine molecular diagnostics in CNS tumors.

DGNN-WP-43

Primary Mismatch Repair Deficient Glioma (PMMRDG), IDH-wildtype and H3-wildtype: A Giant Cell Tumor with Potential for Long-Term Survival Occurring at all Ages

Abigail K. Suwala[1], Felix Sahm[1], Andreas von Deimling[1], David Reuss[1]
[1]*Universitätsklinikum, Neuropathologie, Heidelberg, Deutschland*

Background: Replication repair deficiency is associated with an increased risk of developing malignant gliomas. Tumors arising in this context often exhibit characteristic features such as multinucleated giant cells and a high mutational burden. However, clear criteria for reliably distinguishing these tumors from other glioma subtypes remain lacking, and their molecular and clinical characteristics, particularly in adults, are still not well defined.
Objectives: The aim of this study was to investigate primary mismatch repair deficient gliomas (PMMRDGs), a group of IDH-wildtype and H3-wildtype gliomas that is enriched among patients with CMMRD and Lynch syndrome.
Questions: Do PMMRDGs constitute a distinct molecular subgroup of gliomas? What are the defining epigenetic, genetic, and histopathological features of PMMRDGs? Are there specific factors associated with clinical outcomes and survival in patients with PMMRDGs?
Methods: We performed a comprehensive analysis of PMMRDGs (total n=252), including DNA methylation profiling, assessment of genomic alterations, histopathological evaluation, and immunohistochemical analysis of mismatch repair (MMR) protein expression. Clinical data (n=108) were analyzed to assess patient outcomes, and findings were validated in an independent reference cohort from the IRRDC consortium.
Results: PMMRDGs were identified across a broad age spectrum, including pediatric, adolescent, and elderly patients. DNA methylation analysis revealed two closely related clusters (pedRTK1a and HGG_E). Tumors in these clusters were characterized by a high frequency of replication repair deficiency. Histopathological examination frequently demonstrated multinucleated giant cells, while immunohistochemistry showed loss of MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) protein expression. Survival analysis indicated that patients with a high mutational burden (>50 mutations/Mb) and an intact chromosome 9p region often showed long-term survival. This association was confirmed in an independent cohort.
Conclusions: PMMRDGs represent a distinct subgroup of IDH-wildtype gliomas with unique molecular and histopathological features. Importantly, a subset of patients shows potential for long-term survival, likely driven by high mutational burden and associated immune activation. These findings have implications for classification and may inform future therapeutic strategies.

DGNN-WP-53

A subgroup of High-grade gliomas with pleomorphic and pseudopapillary features (HPAP) is characterised by recurrent whole-chromosome losses and frequent alterations in MEN1

Felix Hinz[1,2], Andreas von Deimling[1,2,3], Felix Sahm[1,2,3], David Reuss[1,2], Abigail K. Suwala[1,2]
[1]Heidelberg University Hospital, Pathological Institute, Dept. of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland, [2]German Cancer Research Center (DKFZ), German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Clinical Cooperation Unit Neuropathology, Heidelberg, Deutschland, [3]Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KiTZ), Heidelberg, Deutschland

Background: High-grade glioma with pleomorphic and pseudopapillary features (HPAP) is a recently described entity which was first identified in a cohort of 31 cases. It is characterised by recurrent loss of chromosome 13 and frequent *TP53* mutations, and is associated with comparatively prolonged overall survival.
Objectives: We identified a cohort of 54 patients with tumours that fulfill the histological and epigenetic criteria for HPAP. This group was initially recognised by us because many cases had been diagnosed as glioblastoma but showed markedly prolonged survival. In addition, these tumours exhibited recurrent whole-chromosome copy number losses across multiple chromosomes, not limited to chromosome 13. We aimed to more clearly define the shared molecular features of this group within HPAPs, which are characterised by widespread chromosomal losses.
Methods: We assessed histology for n=18 cases. DNA methylation data were analysed for class assignment, copy number variation profiling and mean methylation levels. Tumour samples were further subjected to DNA and RNA sequencing. Clinical follow-up data were retrospectively available for 23 patients.
Results: Median age in our cohort was 51.8 years at biopsy (range: 19 to 76 years). Most tumours exhibited pleomorphic morphology, frequently with pseudopapillary features. Histological features of anaplasia, including necrosis, microvascular proliferation, and increased mitotic activity (≥2.5 mitoses/mm^2), were observed in 10/18 cases (56%). Among 30 sequenced cases, 10 tumours (33.3%) harboured *MEN1* alterations. Notably, two patients had a confirmed diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), a hereditary cancer predisposition syndrome, and several others presented with multiple extra-CNS/extra-axial tumours in addition to their primary brain lesion. The copy number variation profile was characterised by aneuploidy involving chromosomes 10–15, 17, and 18. We furthermore assessed mean methylation levels of our group as MEN1 is known to interact with KMT2A, and observed increased global mean methylation levels compared to tumour samples assigned to the methylation class mesenchymal glioblastomas and pleomorphic xanthoastrocytomas. Despite their anaplastic histology, patients demonstrated prolonged overall survival (median survival rate: 13.7 years) compared to those with glioblastoma or pleomorphic xanthoastrocytoma, CNS WHO grade 3.
Conclusions: A subgroup within HPAPs characterised by aneuploidy involving chromosomes 10–15, 17, and 18 frequently harbour *MEN1* alterations and may also arise in patients with MEN1 tumour syndrome. They are associated with comparatively favorable clinical outcomes, making accurate distinction from glioblastoma, a common differential diagnosis, especially important.

DGNN-WP-66

iPredict.iGlio: An integrated prognostic framework for IDH-mutant gliomas: First interim analysis of DNA methylation-derived survival prediction

Laura M. Goetz[1], Amelie Amann[1], Jonathan Weller[2], Dima Harba[3], Arian Karbe[4], Julia Onken[5], Thomas Eska[1], Daniel Amsel[6], Michael Ronellenfitsch[7], Florian Ringel[2], Martin Hasselblatt[8], Till Acker[6], Ulrich Schüller[9], Helena Carén[10], Joachim P. Steinbach[7], Louisa von Baumgarten[2], Asgeir S. Jakola[11], Katharina Weber[12], David Capper[13], Franz Lennart Ricklefs[4], Volker Hovestadt[14], Kristian Unger[15], Patrick N. Harter[16]

[1]Ludwig Maximilians University Munich, Center for Neuropathology and Prion Research, Munich, Deutschland, [2]LMU University Hospital, Ludwig Maximilians University Munich, Department of Neurosurgery, Munich, Deutschland, [3]Department of Clinical Neuroscience, Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden, [4]University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurosurgery, Hamburg, Deutschland, [5]Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, Department of Neurosurgery, Berlin, Deutschland, [6]Justus-Liebig University Giessen, Institute of Neuropathology, Giessen, Deutschland, [7]University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt am Main, Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, Frankfurt am Main, Deutschland, [8]University Hospital Münster, Institute of Neuropathology, Münster, Deutschland, [9]University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Institute of Neuropathology, Hamburg, Deutschland, [10]Sahlgrenska Center for Cancer Research, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden, Department of Medical Biochemistry and Cell Biology, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy, Gothenburg, Sweden, [11]Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Department of Neurosurgery, Gothenburg, Sweden, [12]University Hospital Frankfurt, Neurological Institute (Edinger Institute), Frankfurt am Main, Deutschland, [13]Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Neuropathology, Berlin, Deutschland, [14]Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, Department of Pediatric Oncology, Boston, United States, [15]LMU University Hospital, Ludwig Maximilians University Munich, Department of Radiation Oncology, Munich, Deutschland, [16]Ludwig Maximilians University Munich, Munich, Germany, Center for Neuropathology and Prion Research, Munich, Deutschland

Background and Objectives: Histopathological grading of IDH-mutant gliomas remains central to clinical risk assessment, yet interobserver variability and heterogeneous clinical outcomes limit prognostic accuracy. With the recent approval of IDH inhibitor monotherapy, refined individual risk stratification has become even more clinically relevant. DNA methylation profiling has transformed brain tumor classification, but its prognostic potential on an individual patient basis is not yet fully explored. iPredict.iGlio addresses this gap by developing an integrated, prognostic framework for IDH-mutant gliomas.

Here we present a first interim analysis, investigating whether a methylation-array-derived copy number burden score as well as an integrated deep learning-based framework stratifies survival across institutions.

Methods: Copy number profiles were derived using CGHcall and conumee packages and Fraction of Genome Altered (FGA) metrics for all CNAs as well as for gain and loss categories, separately were determined. A discovery cohort of 120 IDH-mutant gliomas (n=71 astrocytomas, n=49 oligodendrogliomas) with DNA methylation data and matching clinical follow-up was assembled. Univariable and multivariable Cox regression models were calculated for overall and progression-free survival with clinical and histological parameters. First external validation was carried out in five independent validation cohorts with available PFS or OS data. A deep learning model was trained on methylation array data and matched clinical follow-up from over 800 IDH-mutant glioma samples across multiple cohorts to generate individualized survival predictions.

Results: In the astrocytoma discovery cohort, total FGA was strongly and independently associated with PFS (HR 2.47, 95% CI 1.67-3.64; p<0.001), with comparable signals for gain (HR 1.97, 1.43-2.71; p<0.001) and loss FGA (HR 1.95, 1.33-2.87; p=0.002). Focal amplification fraction (HR 1.42; p=0.054) and complete loss FGA (HR 1.51; p=0.088) showed weaker effects. FGA correlated with methylation clusters and recurrent copy number gains were enriched in high-burden astro-

cytomas, which was reproducible across all external validation cohorts. Oligodendrogliomas did not show the survival differences we found for astrocytomas. As a first proof-of-concept, the integrated deep learning model showed signals of individual survival stratification.

Conclusions: This first interim analysis of iPredict.iGlio establishes an array-derived copy number burden score (FGA) as a robust survival predictor in IDH-mutant astrocytomas. Interestingly, in oligodendrogliomas the burden score did not show a prognostic value, reflecting the biological and genetic differences of these entities. The score will be validated in larger datasets and integrated as an input into the methylation-based individualized survival prediction frameworks currently in development.

DGNN-WP-67

Changes of Chromatin Conformation Accompanying Malignant Progression in IDH-Mutant Glioma

Robert Piecyk[1], Luca Malena Berger[2], Celine Helmer[2], Michael Scherer[3], Kristian Unger[1], Patrick N. Harter[4,5,6], Katharina Weber[2,7,8,9]

[1]Department of Radiation Oncology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Deutschland, [2]Goethe University Frankfurt, University Hospital, Neurological Institute (Edinger Institute), Frankfurt am Main, Deutschland, [3]German Cancer Research Center (DKFZ), Divison of Cancer Epigenomics, Heidelberg, Deutschland, [4]Ludwig Maximilians University Munich, University Hospital, Center for Neuropathology and Prion Research, Faculty of Medicine, Munich, Deutschland, [5]German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, A Partnership Between German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany and University/University Hospital, Ludwig Maximilians University Munich, Munich, Munich, Deutschland, [6]Bavarian Center for Cancer Research (BZKF), Partner Site Munich, Munich, Deutschland, [7]German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Frankfurt, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland, [8]Frankfurt Cancer Institute (FCI), Frankfurt am Main, Deutschland, [9]Goethe University Frankfurt, University Hospital, University Cancer Center (UCT), Frankfurt am Main, Deutschland

Background and Objectives: Isocitratedehydrogenase (IDH)-mutant gliomas are subtypes of primary brain tumors. They comprise 1p/19q-codeleted oligodendroglioma, CNS WHO grade 2 and 3 and 1p/19q-intact astrocytomas, grades 2 to 4. Both glioma subtypes differ from each other by distribution of activating and repressive histone modification marks. Neither glioma subtype can be curatively resected, thus systemic treatment is crucial for clinical disease management. Yet disease courses are majorly influenced by malignant progression of IDH-mutant gliomas. Even though many studies shed light on genomic alterations fueling malignant behaviour, these mechanisms are far from being well understood.

Methods: To investigate potential changes of the chromatin conformation accompanying malignant progression, we leveraged DNA methylation data of up to 250 IDH-mutant gliomas and used both in silico and immunohistochemical approaches to correlate DNA methylation with histone modification signatures.

Results: We found Latent Methylation Components (LMCs) to dynamically change in higher- vs. lower-grade gliomas while in parallel being specific for each glioma subtype. The LMCs associated with higher-grade gliomas showed characteristic patterns of DNA hypo- and hypermethylation across the chromatin landscape like CpG sites associated with bivalent promoters and enhancers as well as flanking promoters in detail.

Conclusions: Epigenetic changes frame gliomagenesis and tumor progression. With this study we aim to decipher alterations of higher order chromatin arrangement to improve our knowledge about mechanisms of malignant progression and find epigenetic biomarkers for refined grading.