

Abstracts



neurowoche 2022

Hybrider Kongress

1.–5. November 2022

CityCube Berlin + digital

95. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

47. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

66. 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 2022 - Abstracts

URN: urn:nbn:de:101:1-2022102411054054242324

Abstracts

neurowoche 2022

Hybrider Kongress

1.–5. November 2022

CityCube Berlin + digital

95. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

47. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für
Neuropathologie und Neuroanatomie

www.neuro-woche.org

Inhaltsverzeichnis

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie

- 6** Neuroimmunologie (inkl. Multiple Sklerose)
- 116** Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin (inkl. Neurotraumatologie, Hirnfunktionsausfall)
- 125** Bewegungsstörungen
- 189** Schlaganfall
- 230** Epilepsie
- 265** Neuroonkologie
- 313** Neuroinfektiologie
- 329** Demenzen
- 348** Erkrankungen von Rückenmark, Nerv & Muskel
- 395** Hirnnervenerkrankungen (inkl. Schwindel)
- 405** Neurogenetik & seltene Erkrankungen
- 448** Neuropsychologie & Rehabilitation
- 461** Schmerz
- 482** Sonstiges
- 506** Pflege in der Neurologie



GNP – Gesellschaft für Neuropädiatrie

- 514** Neuro-Genetik
- 537** Neue Therapieverfahren
- 546** Neuromodulation / Hirnstimulation
- 547** Bewegungsstörungen
- 562** Epilepsie
- 587** Entzündliche ZNS-Erkrankungen / Multiple Sklerose
- 603** Neuromuskuläre- / Muskelerkrankungen
- 618** Freie Themen

DGNN – Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

- 661** Neue diagnostische Verfahren
- 669** Tumore in ZNS und PNS
- 679** Neurodegenerative Erkrankungen
- 687** Entzündliche ZNS-Erkrankungen
- 690** Muskel / Nerv
- 696** Freie Themen

Neuroimmunologie (inkl. Multiple Sklerose)

25

Computerchemische Analyse allelischer Varianten der IL2-, IL2RA- und IL7R-Gene im Einfluss von Mitochondrien auf die Pathogenese der angeborenen Immunität und Thymuskontrolle bei Multipler Sklerose

João Marcos Brandet¹

¹Centro Universitário Filadélfia (UniFil), Paraná, Brazil

Hintergrund: Die wissenschaftliche Literatur deutet auf einen Zusammenhang zwischen Multipler Sklerose (MS) und polymorphen Markern von Interleukin-2 (IL2), Interleukin-2-Rezeptor-Alpha-Ketten (IL2RA) und Interleukin-7-Rezeptor-Alpha-Ketten (IL7R) hin. Jüngste Studien deuten auf eine wichtige Rolle der Mitochondrien in der Pathophysiologie von MS, neurodegenerativen und neuroinflammatorischen Faktoren hin.

Ziele: Entwicklung eines Ansatzes mit Methoden der Computerchemie und der theoretischen Kernphysik zur Analyse der allelischen Varianten der IL2-, IL2RA- und IL7R-Gene im Einfluss von Mitochondrien auf die Pathogenese der angeborenen Immunität und Thymuskontrolle bei Multipler Sklerose.

Fragestellung: Welche biochemischen Mechanismen und neuroimmunologischen Veränderungen werden durch die Thymuskontrolle, Mitochondrien in der Pathogenese der angeborenen Immunität, allelische Varianten der IL2-, IL2RA- und IL7R-Gene in der Pathophysiologie der Multiplen Sklerose beeinflusst?

Methoden: Computersimulationen wurden durchgeführt, indem:

- a) die T-Zell-Reifung analysiert wurde;
- b) strukturelle, biochemische und optische Eigenschaften von Thymulin, Thymopoietin und Thymosinen;
- c) biochemische und funktionelle Eigenschaften der positiven und negativen Selektion der Thymuskontrolle;
- d) Aktivierung der angeborenen Immunität und Aktivierung von Autoimmunreaktionen der erworbenen Immunität;
- e) Polymorphismus mitochondriale DNA-Veränderungen bei MS. Die Simulationsexperimente wurden auf Matlab6.5 unter den gleichen Bedingungen wie die physiologischen Experimente durchgeführt.

Computersimulationen und Analysen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden unter Verwendung von Software gearbeitet: ACD/ChemSketch, Swiss-PdbViewer, ABCpred, BepiPred-2.0, ElliPro, Dseq, G0seq, FunRich, Cytoscape, BiNGO, PepSurf, AxonDeepSeg, AxonSeg, Computer-assisted Evaluation of Myelin formation (CEM), PyMol, ICM-Browser, Visual Molecular Dynamics (VMD), Cell Illustrator, C-ImmSim, Simmune, Spartan, MacroModel, SYBYL, PhD-SNP, PMUT, PolyPhen-2, SIFT, SNAP, SNPS&GO, SAAP, I-Mutant2.0, nsSNPAnalyzer, SNPeff4.0, Jaguar, GENESIS, NEURON, NeuronStudio und ChemDraw.

Ergebnisse: Diese wissenschaftliche Arbeit legt nahe, dass der Haplotyp, der den IL7R rs1494558*T enthält, mit einer höheren Löslichkeit der IL7R-Alpha-Kette verbunden ist als der Haplotyp, der rs1494558*C enthält. Das A-Allel der rs3761548-Variante kann mit der quantitativen oder funktionellen Veränderung regulatorischer T-Zellen assoziiert sein.



Diese Forschung deutet darauf hin, dass Änderungen der konformationellen und funktionellen Eigenschaften von N-Acetylaspartat, Hämoxygenase 1, Kernfaktor Erythroid 2-verwandtem Faktor 2, mtHSP70 und LONP1 mangelhafte Neuroimmunreaktionen auslösen können. Diese Arbeit legt nahe, dass mtDNA-Deletionen in den Untereinheiten des Komplexes IV und Störungen der chemischen Bindungen in den Aktivitäten der Komplexe I und III aktive und chronische Läsionen im Zentralnervensystem hervorrufen können. Veränderungen in der Konformation von OXPHOS und den Proteinen 4 und 5 können Defizite in den Funktionen von PGC-1 α hervorrufen und die Bildung einer günstigen Umgebung für Entzündungen stimulieren.

Diese wissenschaftliche Arbeit legt nahe, dass Änderungen in der Abhängigkeit der Protonenverschiebungen der Amidresonanzen und der Lösungsmittelabhängigkeiten der Peptidcarbonylkohlenstoffresonanzen in Thymulin die immunregulatorischen Eigenschaften der Thymuskontrolle verändern können, indem pathologische Mechanismen induziert werden, an denen die DNA-Methylierung als Mediator von HLA-DRB1*15:01 beteiligt ist.

Schlussfolgerungen: Das Verständnis der Beziehung zwischen Mechanismen der immunvermittelten Zerstörung von Zentralnervensystems (ZNS)-Komponenten bei MS, Mitochondrien bei der Pathogenese der angeborenen Immunität und der Rolle der Thymuskontrolle bei der Pathogenese verspricht nicht nur die Förderung eines effektiven Designs von MS-Therapeutika, sondern bietet auch ein breiteres Verständnis des Immunsystems -vermittelte Erkrankungen, die das ZNS betreffen.

36

Retrospektive Charakterisierung und Vergleich zweier nervenbiopsierter Kohorten

Anna Kordes¹, Melis Sevindik², Dilovan Ismael², Zornitsa Stoykova¹, Jil Brünger¹, Miriam Fels¹, Anna Lena Fisse¹, Thomas Grüter¹, Kathy Keyvani³, Ralf Gold¹, Min-Suk Yoon², Kalliopi Pitarokouli¹, Jeremias Motte¹

¹Klinik für Neurologie (im St. Josef Hospital), Bochum, Deutschland; ²Evangelisches Krankenhaus Hattingen gGmbH Abteilung für Neurologie, Hattingen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen - Institut f. Pathologie u. Neuropathologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Der Stellenwert der Nervenbiopsie in der Diagnostik von Immunneuropathien ist umstritten. Es fehlen klare klinische Indikatoren, bei welchem Patientenprofil der Einsatz einer Biopsie sinnvoll und aussagekräftig ist. Ob anhand der Biopsie eine Prognose des Krankheitsverlaufs abgeleitet werden kann, ist ebenfalls unklar.

Ziele: Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung und Vergleich zweier nervenbiopsierter Kohorten von geografisch nahen neurologischen Zentren mit unterschiedlichem Schwerpunkt (universitär vs. Schwerpunktversorgung).

Fragstellung: Gibt es Faktoren, die Trigger für eine Nervenbiopsie sind? Kann man anhand von klinischen Parametern die Verwertbarkeit einer Biopsie vorhersagen? Lässt sich mithilfe der Biopsiebefunde der weitere Krankheitsverlauf prognostizieren?

Methoden: Retrospektive Analyse von N=163 Nervenbiopsien bei Verdachtsdiagnose einer entzündlichen Neuropathie zwischen 2012 und 2021 (Universitätsklinikum St. Josef-Hospital in Bochum).

Vergleichskohorte mit N=50 Nervenbiopsien (2018 bis 2021) im evangelischen Krankenhaus Hattingen.

Zur Untersuchung der Biopsietrigger wurden N=147 Datensätze aus dem prospektiven INHIBIT Immunneuropathie-Register genutzt (n=72 biopsiert, n=75 nicht biopsiert).

Ergebnisse: In der universitären Kohorte erhielten 63 % die Diagnose „CIDP“, 15 % „andere Immunneuropathie“ und 22 % „keine entzündliche Neuropathie“. Zum Zeitpunkt der Biopsie erfüllten von den CIDP-Patienten und CIDP-Patientinnen 82,5 % die EFNS/PNS-Kriterien und 34 % erhielten Immuntherapien. 6 Monate nach Biopsie wurden 83,5 % immuntherapeutisch behandelt. Das Verhältnis von Glukokortikoiden (GLU) zu Immunglobulinen (IVIG) verschob sich nach Biopsie zu Gunsten der Immunglobuline (vor Biopsie: 24,3% GLU 3,9% IVIG; nach Biopsie 38,8 % GLU, 49,5 % IVIG, p=0,0001). Der Anteil an Zweitlinientherapien stieg ebenfalls an (vor Biopsie n=10, nach Biopsie n=33; +22,3 %, p=0,0001).

Beim Schwerpunktversorger erhielten 86% die Diagnose „CIDP“, 2 % „andere Immunneuropathie“ und 12 % „keine entzündliche Neuropathie“. Von den CIDP-Patienten und CIDP-Patientinnen erfüllten bei Biopsie 53,5 % die EFNS/PNS-Kriterien, 11,6 % (n=5) erhielten vor Biopsie eine Immuntherapie. Nach der Biopsie wurden 72,1 % (n=31) therapiert (48,8 % GLU, 27,9 % IVIG). Der Anteil der Zweitlinientherapien stieg (nicht signifikant) von 2,3 % auf 4,7 % an.

Biopsierte Patienten und Patientinnen sprachen zum Zeitpunkt der Biopsie signifikant seltener auf immunmodulatorische Therapien an als nicht biopsierte Patienten und Patientinnen ($p=0,003$).

Weder die Krankheitsdauer bei Biopsie, die Höhe der Suralis-Amplitude in der Elektroneurographie, das Liquor-Eiweiß, noch die pathologische Spontanaktivität ließen sich als Vorhersagemarker einer CIDP-typischen Biopsie identifizieren. Ein histologisch „ausgebrannter Nerv“ hatte immer eine erloschene und damit signifikant niedrigere Suralis-Amplitude ($p<0,001$) als „nicht ausgebrannte Nerven“.

CIDP-Patienten und CIDP-Patientinnen mit histologischer Progression zeigten 1 Jahr nach Biopsie höhere gesamt ODSS-Werte als Patienten und Patientinnen ohne Progression ($p=0,028$).

Schlussfolgerungen: Wir konnten in Kliniken mit unterschiedlichem Schwerpunkt unterschiedlich charakterisierte Patientenkohorten feststellen. Die universitäre Kohorte war heterogener, häufiger diagnostisch mittels EFNS/PNS-Kriterien abgesichert und immunmodulatorisch behandelt. Beim Schwerpunktversorger stellte sich eine hauptsächlich therapie-naive Patientengruppe mit häufiger unerfüllten EFNS/PNS-Kriterien vor. Anhand der Daten und obwohl sicherlich für beide Kohorten ein 'selection bias' besteht, lassen sich für die zwei Kohorten verschiedene Biopsietrigger vermuten: die primäre Diagnosestellung beim Schwerpunktversorger vs. universitär die Abklärung/Absicherung vor Therapie-Eskalationen/Umstellungen.

Wir identifizierten für die INHIBIT-Kohorte fehlendes Therapieansprechen als Biopsietrigger.

Die Entscheidung zur Durchführung einer Nervenbiopsie sollte nicht aufgrund der hier untersuchten klinischen Parameter getroffen oder verwehrt werden. Wurde sich zum Einsatz einer Biopsie entschieden, sollte nach Möglichkeit jene Körperseite mit vorhandener Suralisamplitude gewählt werden. Die histologische Progression kann als prognostischer Marker für den weiteren Krankheitsverlauf verwendet werden und künftig eine Grundlage für Therapieentscheidungen bedeuten.



Safety and efficacy of Inebilizumab in NMOsD over a mean treatment duration of 3.2 years: end of study data from the N-MOmentum trial

Hans-Peter Hartung^{1,2,3}, Bruce Cree⁴, Jeffrey Bennett⁵, Brian Weinschenker⁶, Dean Wingerchuk⁷, Friedemann Paul⁸, Ho Jin Kim⁹, Sean Pittock⁶, Kazuo Fujihara^{10,11}, Gary Cutter¹², Romain Marignier¹³, Orhan Aktas¹, Ari Green¹⁴, Dewei She¹⁵, Daniel Cimbora¹⁵, William Rees¹⁵, Michael Smith¹⁵, Eliezer Katz¹⁵

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

Background: Inebilizumab is approved in the USA and Japan for aquaporin 4 immunoglobulin (Ig)G seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOsD).

Goal: Report final safety and efficacy data from the N-MOmentum trial of inebilizumab in NMOsD.

Methods: Participants with NMOsD (aged 18+, EDSS score of ≤ 8 , recent history of attacks) were randomized 3:1 to inebilizumab or placebo monotherapy for 28 weeks or up to attack occurrence; the randomized controlled period (RCP). Primary outcome was time to adjudicated attack. Participants could then enter the inebilizumab open label period (OLP). Final study data are presented, including attack risk and safety outcomes.

Results: Of the 230 participants randomized and dosed, 216 (93.9 %) entered and 174 (80.6 %) completed the OLP. In the RCP, 87.0 % were attack free with inebilizumab and 59.9 % with placebo (72.8 % risk reduction, $p < 0.001$). In the OLP, 87.7 % were attack-free in those continuing inebilizumab and 83.4 % in those switched from placebo.

Regardless of randomization, 225 participants received inebilizumab. Mean (SD) treatment duration was 3.2 (1.4) years; 36.8 % were treated for >4 years (maximum of 5.5 years). Total exposure was 730.36 person-years (py) with an annualized attack rate of 0.092; 40/63 (63.5 %) attacks occurred in the first year.

Treatment-emergent adverse events (AE) were reported by 89 (39.6 %) participants, most frequently urinary tract infection (26.2 %), nasopharyngitis (20.9 %) and arthralgia (17.3 %). Infusion-related reactions with inebilizumab occurred in 28 (12.9 %) participants (rate per 100-py: whole study, 11.1; RCP, 37.6). The rate (95 % confidence interval) of infections per 100-py did not increase with continued treatment: year 1, 116.3 (102.4–131.6); year 2, 68.1 (57.2–80.6); year 3, 61.9 (50.3–75.5); year 4, 55.1 (41.7–71.4). 105 participants had transient low IgG (<700 mg/dL) during treatment, but no correlations were found between the worst IgG, IgM or IgA levels recorded and the occurrence of any infection or an infection \geq grade 3 (Fisher exact test, all $p > 0.05$). Three trial participants died: one from complications of NMOsD attack, one from a CNS event of unclear etiology and one due to COVID-19, after 9, 224 and 1225 days of inebilizumab treatment, respectively.

Conclusions: During the 5.5 years of N-MOmentum, the risk of attack in participants receiving inebilizumab remained low with no evidence of unexpected serious adverse events, including serious infection.

Long-term eculizumab in AQP4+ NMOSD: relapse-risk reduction and safety in PREVENT and its completed open-label extension

Achim Berthele¹, Dean M Wingerchuk², Kazuo Fujihara³, Jacqueline Palace⁴, Michael Levy⁵, Ho Jin Kim⁶, Ichiro Nakashima⁷, Celia Oreja-Guevara⁸, Shulian Shang⁹, Kai-Chen Wang¹⁰, Marcus Yountz⁹, Sean J Pittock¹¹
¹Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, München, Deutschland; ²Mayo Clinic Scottsdale, Scottsdale, United States; ³Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience (STRINS), Koriyama, United States; ⁴John Radcliffe Hospital, Oxford, Oxford, United Kingdom; ⁵Johns Hopkins University, Baltimore, United States; ⁶Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea, Rep. of South; ⁷Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan; ⁸Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ⁹Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States; ¹⁰Cheng-Hsin General Hospital, Taipei, Taiwan; ¹¹Mayo Clinic, Rochester, United States

Background: Eculizumab is well tolerated and significantly reduces relapse risk versus placebo in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive (AQP4+) neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). We report eculizumab's long-term relapse-risk-reduction efficacy and safety in AQP4+ NMOSD during PREVENT (NCT01892345) and its completed open-label extension (OLE; NCT02003144).

Methods: After receiving eculizumab or placebo during PREVENT, adults with AQP4+ NMOSD could enter the OLE (eculizumab maintenance dose, 1200 mg/2 weeks, with/without concomitant immunosuppressive therapy). Combined PREVENT and OLE (final data cut, 12 July 2021) data were analysed.

Results: During PREVENT and/or the OLE, 137 patients received eculizumab for a median (range) of 183.4 (0.1–342.0) weeks (3.5 years) and a total of 449.2 patient-years. The estimated proportion of adjudicated relapse-free patients at week 216 (4.1 years) was 92.9% (95 % CI: 85.9–96.5 %). Nine patients experienced 10 adjudicated relapses (seven during the OLE, including one since the last interim analysis). The adjudicated annualized relapse rate was 0.022 (95 % CI: 0.012–0.041). Rates of treatment-related adverse events and serious adverse events (SAEs)/100 patient-years were 165.3 and 7.0, respectively, versus 167.5 and 24.5 with placebo in PREVENT. The most common SAE was urinary tract infection (5.1 % of patients). The serious infection rate was 10.5/100 patient-years with no meningococcal infections. No patients died during the OLE.

Conclusions: The proportion of relapse-free patients remained high (92.9 %) through 4.1 years' eculizumab treatment. Long-term eculizumab was well tolerated with no new safety signals. These long-term data confirm eculizumab's sustained benefit/risk profile in AQP4+ NMOSD.

Lokale Netzwerkstörungen in Remission führen zu reduzierter visueller Diskrimination im EAE Tiermodell und bei MS Patienten

Erik Ellwardt¹, Ting Fu², Mona Roesler³, Michael Schmeißer³, Frauke Zipp¹, Stefan Bittner¹, Albrecht Strohm²
¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ²Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathophysiologie, Mainz, Deutschland; ³Universitätsmedizin Mainz, Institut für mikroskopische Anatomie und Neurobiologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Wir konnten bereits im Mausmodell der Multiplen Sklerose (MS), der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) zeigen, dass selbst in der Remission eine pathologische Verschiebung zu einer erhöhten neuronalen Spontanaktivität besteht, die mit veränderten Verhaltensmustern und erhöhten neuronalen Zelltod einhergeht.



Ziele: In der vorliegenden Arbeit sollte im Mausmodell nun erstmalig im Wachzustand neuronale Spontanaktivität zu unterschiedlichen Erkrankungszeitpunkten beurteilt werden sowie lokale Konnektivitäten berechnet werden. Mit einer virtuellen Umgebung sollte zusätzlich die visuelle Diskriminationsfähigkeit der Neurone beurteilt werden. In einer humanen Translationsstudie wurden Objekterkennung und visuelle Diskrimination untersucht.

Fragestellung: Wann kommt es im EAE Krankheitsverlauf zu veränderter neuronaler Aktivität im visuellen Kortex? Beeinflusst dies Netzwerkfunktionen und führt dies zu einer funktionellen Beeinträchtigung in der Maus? Finden sich ähnliche Beeinträchtigungen auch bei MS-Patienten und MS-Patientinnen?

Methoden: In der EAE erfolgte longitudinale Calcium Zwei-Photonen-Bildgebung im wachen Tier. Dafür hatten die Tiere im Vorfeld bereits stereotaktisch das Calcium-sensitive Protein GCaMP6 mittels viralen Gentransfer in den visuellen Kortex injiziert bekommen. Außerdem erfolgte die Implantation eines kranialen Fensters, um die Maus unproblematisch zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Zwei-Photonen Mikroskop zu mikroskopieren und spontane Calcium-Transienten zu beurteilen. Mit Hilfe einer virtuellen Umgebung wurde während der Calcium Messungen außerdem ein visueller Stimulus präsentiert und neuronale Aktivität beurteilt. In einer humanen Studie wurden 20 stabile MS-Patienten und -Patientinnen mit schubförmigen Verlauf und 20 Kontrollprobanden und Kontrollprobandinnen eingeschlossen. Neben Aufgaben zur visuellen Diskrimination und Objekterkennung wurden der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) durchgeführt.

Ergebnisse: EAE-Mäuse entwickeln ab dem ersten Schub im visuellen Kortex eine erhöhte neuronale Spontanaktivität und reduzierte Konnektivitäten, die auch in der Remission fortbestehen. Dies geht mit einer reduzierten visuellen Diskrimination der Einzelneurone in der Remission einher. Die Dichte der inhibitorischen Synapsen nimmt kompensatorisch signifikant zu. Die optogenetische Erregbarkeit des Hirnstammes, einem Ort ausgeprägter Entzündungsaktivität in der EAE, ist hingegen deutlich herabgesetzt. MS-Patienten und -Patientinnen schnitten in einem visuellen Farbdiskriminationstest (Farnsworth-Munsell 100-Hue Test) und Objekterkennungstest (BORP) deutlich schlechter ab als gesunde Kontrollprobanden. SDMT und VLMT Scores waren jedoch gleichwertig, so dass keine kognitive Störung vorlag.

Schlussfolgerungen: Im EAE Modell liegt in der Remission neben einer erhöhten neuronalen Spontanaktivität auch eine Netzwerkstörung vor, die zu einer reduzierten visuellen Diskrimination führt. Interessanterweise scheint ein ähnliches Phänomen auch bei stabilen MS-Patienten und -Patientinnen vorzuliegen, auch hier fanden wir eine gestörte visuelle Diskrimination sowie Objekterkennung. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch bei stabilen Krankheitsverlauf Netzwerkstörungen in morphologisch unauffälligen Hirnarealen vorliegen, die zu funktionellen Beeinträchtigungen beitragen können. Erhöhte neuronale Aktivität und reduzierte Konnektivitäten im Kortex, möglicherweise als Folge beeinträchtigter Afferenzen, lassen sich als Ursache für die Netzwerkstörung im MS Mausmodell identifizieren.

58

Komorbides Auftreten einer GAD-vermittelten zerebellären Ataxie und Myasthenia gravis

Marcel Gebhardt¹, Sebastian Brock¹, Frank Hoffmann¹

¹Krankenhaus Martha-Maria, Klinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Bei Nachweis von Antikörpern gegen die Glutamat-Decarboxylase (GAD-AK) kann sich klinisch ein heterogenes Symptombild präsentieren, das weit über das bekannte Stiff-Person-Syndrom und die progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien (PERM) hinausgeht. GAD-AK-Spektrum-Erkrankungen umfassen außerdem ein zerebelläres Syndrom, eine limbische Enzephalitis, eine autoimmunvermittelte Epilepsie sowie weitere Manifestationsformen. Zusätzlich erschwert wird die klinische Einordnung und Therapieentscheidung, wenn im Rahmen eines komplexen autoimmunen Geschehens weitere Antikörper zum Nachweis kommen, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen können.

Fallbericht: Wir berichten den Fall einer 79-jährigen Patientin, die sich aufgrund einer seit drei Jahren bestehenden Gang- und Sprechstörung in unserer Klinik vorstellte. Die Symptomatik war insgesamt schleichend progredient, vor allem bezüglich der Sprechstörung wurde zusätzlich eine fluktuierende Ausprägung berichtet. Klinisch-neurologisch zeigten sich eine zerebelläre Dysarthrie mit belastungsabhängiger Komponente, eine leichte Dysphagie, verlangsamte Blicksakkaden sowie ein positiver Romberg-Stehversuch und ein ataktisches Gangbild. MR-morphologisch fanden sich keine typischen Atrophiemuster und keine Hinweise auf eine entzündliche ZNS-Erkrankung. Die Liquordiagnostik zeigte keine Pleozytose oder Eiweißhöhung sowie ein unauffälliges Reiberschema, jedoch wurden GAD-AK (1:3,2) nachgewiesen. Serologisch konnten darüber hinaus neben GAD-AK (1:1000) auch Gliadin-AK und Acetylcholinrezeptor-AK detektiert werden.

Wir führten eine intravenöse Hochdosiskortisontherapie durch. Hierunter zeigte sich eine Besserung der Gangstörung und des Sprechens. Bei negativem Pyridostigminetest entschlossen wir uns gegen eine Therapie mit einem Acetylcholinesterasehemmer. Hinsichtlich der dauerhaften Immuntherapie muss abhängig vom weiteren klinischen Verlauf entschieden werden, ob sich unter intravenösen Kortisonpulstherapien eine Stabilität erzielen lässt oder ob im Verlauf eine Umstellung auf eine andere Immuntherapie erforderlich ist. Bei begleitendem Nachweis von Gliadin-AK wurde zudem eine glutenfreie Ernährung eingeleitet.

Fazit für die Praxis: GAD-AK-Spektrum-Erkrankungen stellen aufgrund der fehlenden Spezifität und der Vielzahl möglicher Symptome im klinischen Alltag eine große diagnostische Herausforderung dar. Unser Fall zeigt darüber hinaus, dass es im Rahmen von Autoimmunerkrankungen häufig zu einem parallelen Vorliegen mehrerer Antikörper kommt, die dann zusätzliche Schwierigkeiten auf therapeutischer Ebene bereiten können.

72

Proteomic profiling identifies thrombo-inflammation as potential driver for disease activity in myasthenia gravis

Christina Barbara Schroeter¹, Christopher Nelke¹, Frauke Stascheit², Marc Pawlitzki¹, Andreas Meisel², Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹

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

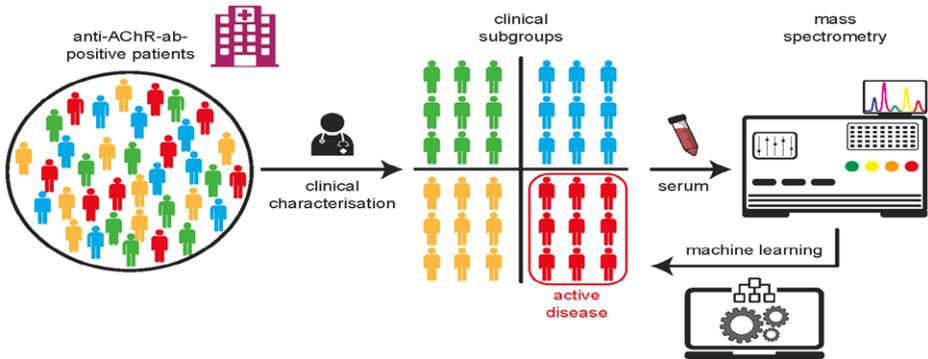
²Charité – University Hospital Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland

Background: Myasthenia gravis (MG) is a chronic antibody-mediated autoimmune disease affecting neuromuscular synaptic transmission. In 70-80% of patients, auto-antibodies directed against the nicotinic acetylcholine receptor (AChR) can be detected. Given an insufficient treatment response in a subgroup of patients facing a refractory course of disease, in-depth comprehension of the underlying molecular mechanisms of MG pathogenesis may pave the way for the translation of new diagnostic tools. Likewise, there is a need of clinically meaningful biomarkers in MG to give prognostic information and to reveal immunologic disease activity.

Aims: Using a mass-spectrometry based approach, we aimed at providing a comprehensive map of the serum proteome in 114 anti-AChR-ab-positive MG patients. Aiming to translate the acquired proteome profiles into clinical routine, we applied machine learning (ML) to examine correlations between clinical parameters and molecular protein expression levels.

Method: Finally, we validated our results by confirming our findings in an independent control cohort of 140 anti-AChR-ab-positive MG patients and by correlating the resulting protein expression levels with those measured by commercially available ELISA kits.

Results: Serum proteomes revealed an upregulation of pathways associated with complement, platelet and coagulation systems in active disease states. Strikingly, combining protein expression profiles with ML, we identified that protein expression levels of key players involved in thrombo-inflammation correlated with clinical scores. Finally, we confirmed our results by use of an independent control cohort of 140 anti-AChR-ab-positive MG patients.



Graphical Abstract.

Conclusions: We believe that the presented proteome signatures of anti-AChR-ab positive MG patients may be a valuable tool for other research groups studying the molecular mechanisms of MG pathogenesis and focusing on delineating MG into more sophisticated clinical and biological subgroups able to shape risk mitigation strategies. This study might provide an example for acquisition of in-depth molecular disease maps by integrative -omic approaches. Identification of novel biomarkers by ML in a high-resolution data set might bridge the gap between basic sciences and clinical phenotypes while improving patient stratification.

91

Immunsorption versus eskalierte Kortikosteroid-Therapie bei refraktärem MS-Schub: Ergebnisse der INCIDENT-MS-Studie

Steffen Pfeuffer¹, Leoni Rolles², Timo Wirth³, Falk Steffen⁴, Marc Pawlitzki², Andreas Schulte-Mecklenbeck³, Catharina Groß³, Marcus Brand³, Stefan Bittner⁴, Tobias Ruck³, Luisa Klotz³, Heinz Wiendl³, Sven Meuth²
¹LWL-Klinik Münster, Münster, Deutschland; ²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Intravenös verabreichtes Methylprednisolon ist Standardtherapie des akuten MS-Schubes. Dennoch verbleibt bei bis zu einem Viertel der Patienten und Patientinnen ein relevantes klinisches Defizit nach erfolgter Therapie. Die Immunsorption stellt ein etabliertes therapeutisches Verfahren für diese Patienten und Patientinnen dar, jedoch fehlen kontrollierte prospektive Studien zur Wirksamkeit im Vergleich zu eskalierter Kortikosteroid-Therapie.

Ziele: Die Wirksamkeit von Immunsorption vs. ultrahochdosiertem Methylprednisolon prospektiv zu evaluieren.

Methoden: Patienten und Patientinnen mit Steroid-refraktärem MS-Schub erhielten entweder sechs Zyklen Tryptophan-Immunsorption oder 5x2000mg Methylprednisolon. Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter (inkl. EDSS, MSFC, SF36, evozierte Potenziale, NFL-Bestimmung) wurden bei Entlassung sowie drei Monate später erfasst. Ein Neben einem Immunprofiling des peripheren Blutes mittels Durchflusszytometrie erfolgte zudem eine ausführliche Typisierung löslicher Faktoren im Serum (NCT04450030).

Ergebnisse: Von 86 Patienten und Patientinnen wurden nach Screening 42 Patienten und Patientinnen eingeschlossen (Methylprednisolon: 26 Patienten und Patientinnen; Immunsorption: 16 Patienten und Patientinnen). Bei Entlassung betrug die adjustierte Odds ratio für ein generelles Therapieansprechen 10.7 zugunsten der Immunsorption (p=0.005).

Bei Follow-up war die adjustierte Odds ratio für bestmögliches Therapieansprechen 50.7 zugunsten der Immunadsorption ($p < 0.001$). MSFC, SF36, evozierten Potenzialen und NfL deuteten ebenfalls auf eine Überlegenheit der Immunadsorption hin. Durchflusszytometrisch ließ sich eine deutliche Reduktion zahlreicher B-Zell-Subtypen nachweisen; diese war eng mit dem Therapieansprechen assoziiert. Die Immunadsorption bewirkte zudem eine deutliche Veränderung zahlreicher löslicher Faktoren einschließlich zahlreicher B-Zell-assoziiierter Zytokine.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mittels Immunadsorption war vorteilhaft gegenüber einem zweiten, eskalierten Kortikosteroid-Stoß sowohl bezüglich der Effektivität als auch bezüglich der Sicherheit. Die bei Entlassung dokumentierten Unterschiede persistierten beim Follow-up. Unsere weiterführenden Analysen erbrachten, dass die Modulation von B-Zellen beziehungsweise der assoziierten, pro-inflammatorischen Zytokine in Korrelation zur therapeutischen Wirksamkeit steht.

94

Multiple Sklerose und Kinderwunsch – Machbarkeitstestung und Pilotierung einer webbasierten Entscheidungshilfe und eines Decision Coaching Programms

Julia Peper¹, Lara Stahl², Sascha Köpke³, Kerstin Hellwig⁴, Christoph Heesen⁵, Anne Christin Rahn¹

¹Universität zu Lübeck, Sektion für Forschung und Lehre in der Pflege, Lübeck, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), Hamburg, Deutschland; ³Universität zu Köln, Institut für Pflegewissenschaft, Köln, Deutschland; ⁴Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, St. Joseph Hospital, Bochum, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), Abteilung für Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) wird vor allem bei jungen Frauen diagnostiziert. Die Familienplanung ist somit für Frauen mit MS (FmMS) oft ein wichtiges Thema. Im Rahmen des Projektes „Motherhood choice in MS“ wurden eine webbasierte Entscheidungshilfe und ein Decision Coaching Programm (DCP) für FmMS und einem Kinderwunsch zur Unterstützung des Entscheidungsprozesses entwickelt. Die Entscheidungshilfe beinhaltet einen Entscheidungsleitfaden zu Mutterschaft bei MS. Das DCP besteht aus der Entscheidungshilfe und einem Decision Coaching (nicht-direktive Unterstützung in Form eines Beratungsgesprächs), welches von einer geschulten Nurse durchgeführt wird.

Ziele: Prüfung der Entscheidungshilfe und des DCPs hinsichtlich ihrer Machbarkeit und Akzeptanz und Untersuchung, welcher Ansatz am vielversprechendsten ist.

Methoden: Die Mixed-Methods-Studie folgte dem Konzept zur Entwicklung und Evaluation komplexer Interventionen. In der Machbarkeitstestung wurden einzelne Programmbestandteile (Entscheidungshilfe und -leitfaden) mit FmMS, einer MS-Betroffenen Expertin und MS-Expertinnen hinsichtlich ihrer Praktikabilität und Akzeptanz getestet. Das DCP wurde innerhalb des Forschungsteams und mit einer MS-Nurse getestet. Während der Machbarkeitstestung wurden qualitative (Interviews) und quantitative Methoden (Fragebögen) genutzt. Die Programmbestandteile wurden während der Machbarkeitstestung kontinuierlich verbessert. Anschließend wurden die Programme in einer randomisierten Pilotstudie mit Prozessevaluation evaluiert.

Hierfür wurden FmMS und einem Kinderwunsch rekrutiert und 2 Nurses für das DCP geschult. Als Schlüsselpunkt wurde explorativ der Entscheidungskonflikt (Decisional Conflict Scale; DCS; Skala von 0-100; niedrigere Werte zeigen einen höheren Entscheidungskonflikt) der FmMS erhoben. In der DCP-Gruppe wurde die Beteiligung an der Entscheidungsfindung mittels MAPPIN SDM (Multifocal Approach to the Sharing in Shared Decision Making) analysiert. Für die Prozessevaluation wurden Informationen per Fragebogen erhoben sowie die Nurses und FmMS interviewt, um vertiefende Informationen hinsichtlich der Machbarkeit zu gewinnen. Interviews wurden aufgezeichnet, transkribiert und mittels qualitativer thematischer Analyse ausgewertet. Fragebögen wurden deskriptiv ausgewertet.



Ergebnisse: In der Machbarkeitstestung wurden zwei Fokusgruppen (n=7) und ein Einzelinterview mit FmMS sowie 5 Experteninterviews durchgeführt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass beide Programme für FmMS praktikabel und akzeptabel sind. Basierend auf dem Feedback wurden die Programme optimiert.

Für die randomisierte Pilotstudie wurden 36 FmMS rekrutiert und ungleich randomisiert (Entscheidungshilfe n= 23; DCP n= 13). Für 30 FmMS lagen Follow-up Daten vor (Entscheidungshilfe n=20; DCP n=10). Der mittlere DCS-Wert lag zum Studienbeginn in der DCP-Gruppe bei 51 und bei 44 in der Entscheidungshilfe-Gruppe. Nach der Programmnutzung lag der mittlere DCS-Wert in der DCP-Gruppe bei 83 und in der Entscheidungshilfe-Gruppe bei 66. Die Auswertung mittels MAPPIN'SDM in der DCP-Gruppe zeigte ein gutes Maß an der Beteiligung an dem Entscheidungsprozess. Es wurden 11 Einzelinterviews mit FmMS durchgeführt (Entscheidungshilfe n=5; DCP n=6). Beide Programme wurden als verständlich und nutzerfreundlich beschrieben. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die DCP-Gruppe zufriedener war. Zudem berichteten die Frauen aus der DCP-Gruppe, dass das Decision Coaching ein wichtiger Bestandteil des Entscheidungsprozesses war. Die Nurses gaben an, dass sie ihre neue Rolle gut fanden, sich bei der Beratung wohlfühlt haben und ein positives Feedback von den FmMS erhalten haben.

Schlussfolgerungen: Beide Programme scheinen für FmMS machbar und akzeptabel zu sein. Deskriptiv deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das DCP zu mehr Entscheidungssicherheit beiträgt als die Entscheidungshilfe. Die Wirksamkeit der Programme sollte in einer randomisiert-kontrollierten Studie evaluiert werden.

101

Analyse des Liquor-Protein-Profiles von Patienten und Patientinnen mit Autoimmunenkephaliden ergibt Hinweise auf Immundysregulation und neuronale Dysfunktion

Saskia Rauber¹, Christina B. Schroeter¹, Christopher Nelke¹, Andre Dik¹, Sven Meuth¹, Nico Melzer¹

¹Universitatsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Autoimmunenkephaliden (AE) sind seltene immunvermittelte Erkrankungen, welche vorwiegend die graue Substanz des zentralen Nervensystems betreffen. Die klinischen Symptome der AE können sehr vielfältig sein (u. a. epileptische Anfälle, kognitive Defizite, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen) und mit einem hohen Grad an Behinderung einhergehen. Obwohl in den letzten Jahren neue pathophysiologische Erkenntnisse sowie Fortschritte in der Diagnostik und Therapie erzielt werden konnten, sind die genauen pathophysiologischen Mechanismen nach wie vor unzureichend verstanden.

Ziele: Das Ziel dieser Arbeit ist es, das pathophysiologische Verständnis der AE zu erweitern sowie potenzielle Biomarker und therapeutische Ansätze zu identifizieren.

Fragestellung: Welche Signalwege sind bei der Pathogenese der AE beteiligt, wie stehen diese in Verbindung und welche therapeutischen Angriffspunkte lassen sich hieraus ableiten.

Methoden: Insgesamt wurden 9 NMDAR-AE, 9 LGI1-AE, 10 GAD-AE, 9 schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und 10 Kontroll-Patienten und -Patientinnen eingeschlossen. Mithilfe der Massenspektrometrie wurden die Proteinkonzentrationen im Liquoruberstand ermittelt und mit statistischen und bioinformatischen Methoden ein Vergleich der Protein-Profile der verschiedenen AE-Subtypen sowie RRMS und Kontroll-Patienten und Patientinnen durchgeführt.

Ergebnisse: Patienten und Patientinnen mit AE wiesen im Vergleich zu Kontrollen veränderte Konzentrationen an einigen Proteinen des Komplementsystems, z. B. eine Reduktion von C4A/B (alle AE-Subtypen) und eine Erhöhung von C6/7 und CD93 (NMDAR-AE) auf. Zudem zeigte sich eine Dysbalance zwischen pro-inflammatorischen (z. B. SWAP70, ELF4, STAT4, LCP1, CTSC, CALR, LIMD2, CTSC, CXCR2, STAT4, PTN, NLRP2, ENO1) und immunmodulatorischen Proteinen

(z. B. HRG, PKM, DKK4, NR1D1, ENPP2, PLCG1, ACTB, ACTG1, SPARC, PTPRS, PPM1D, LGALS3BP). Außerdem konnten unterschiedliche Expressionen verschiedener Keratine bei AE Patienten und AE Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen gefunden werden. Darüber hinaus wurden Unterschiede in der Konzentration von Proteinen, die für den Neurotransmitter-Stoffwechsel, die Exo-/Endozytose, den Rezeptoraufbau/-transport und die Rezeptorfunktion, die Synaptogenese und die Konnektivität des Gehirns wichtig sind (z. B. KCTD12, SLC12A5, RIMS1, SGSM2, RAB4A, DDC, ITSN1, RAB15, RAB 18, IQSEC1, RGS17, KCTD13, KIF17, APBA1, MAGI2, NLGN1, PLK2, NLGN2, ATP8A1) zwischen AE und Kontrollen festgestellt. Ebenso konnten Veränderungen in der Expression von Proteinen, die an neurodegenerativen Prozessen beteiligt sind (z. B. PACSIN2, NEFL, GSTP1), identifiziert werden. Des Weiteren wurden bei AE Patienten und Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen erhöhte Expressionen einiger Proteasen (z. B. MMP21, TPP1) und eine Reduktion mehrerer Proteaseinhibitoren (z. B. ECM1, ITIH2, SERPINF2, SERPINC1, SERPINA1, SERPIND1, WFIKKN1, A2M, PZP, CTSO) gefunden.

Schlussfolgerungen: Insgesamt gibt die Liquor-Proteom-Analyse Aufschluss über die komplexen pathophysiologischen Mechanismen der AE, hierunter eine Dysregulation des Immunsystems, neuronalen Dysfunktion, Neurodegeneration und Beeinträchtigung der Funktion von Proteasen. Das genaue Verständnis der verschiedenen Signalwege und deren Interaktionen bei der Pathogenese ist für ein umfassendes Verständnis der Pathophysiologie der AE von besonderer Bedeutung und kann zukünftig bei der Identifikation neuer Biomarker und therapeutischer Ansätze hilfreich sein.

110

Beeinträchtigung der hippocampal-vermittelten Musterseparation bei Patienten und Patientinnen mit Multipler Sklerose

Denise Nagel¹, Annika Hanert¹, Paulin Vössing¹, Tatjana Loisa Heinze¹, Oliver Granert¹, Julius Rave¹, Sarah Philippen¹, Klarissa Stürner¹, Thorsten Bartsch¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Kognitive Defizite und insbesondere Gedächtnisstörungen sind bei Patienten und Patientinnen mit Multipler Sklerose weit verbreitet¹. Ein relevanter Teilaspekt des episodischen Gedächtnisses stellt die Musterseparation dar. Sie bezeichnet die Fähigkeit Repräsentationen von ähnlichen Gedächtnisinhalten unabhängig voneinander zu enkodieren und zu konsolidieren. Die Hippocampusregionen des Gyrus Dentatus sowie CA3 gelten als Hauptvermittlungsstrukturen für diesen Prozess. Es wurde bereits gezeigt, dass die MS-Erkrankung mit einer Beeinträchtigung der Musterseparation einhergehen kann².

Ziele: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der hippocampalen Funktionseinschränkungen bei der MS-Erkrankung. Die Musterseparation, welche speziell die oben genannten Areale überprüft, wird im Zusammenhang mit weiteren Kognitionsdomänen sowie Bildgebungsparametern beleuchtet, um so das Ausmaß der Beeinträchtigung zu bestimmen.

Fragestellung: Inwieweit ist die Musterseparation bei der MS beeinträchtigt? Besteht ein Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen der Musterseparation und weiteren Kognitionsdefiziten? Korreliert eine Musterseparationsstörung mit der Erkrankungsdauer? In welchem Maß ist ein Zusammenhang zwischen Kognitionsdefiziten und Bildgebungsparametern sichtbar?

Methoden: Zur Beurteilung der Gedächtnisfunktionen wurden 84 MS-Patienten und Patientinnen (36,5±9,25 Jahre, 69 % weiblich) und 84 gesunde Kontrollpersonen (36,64±9,48 Jahre, 69 % weiblich) einer kognitiven Testung unterzogen. Die Musterseparation wurde mithilfe des Mnemonic Similarity Task (MST) überprüft. Dazu werden in einer Kodierungsphase Abbildungen von Alltagsgegenständen präsentiert. Die darauffolgende Abrufphase zeigt identische (Targets), ähnliche (Lures) und neue (Foil) Alltagsgegenstände. Ziel ist die korrekte Zuordnung dieser Abbildungen in die Kategorien „Alt“, „Ähnlich“ und „Neu“. Der errechnete Behavioural Pattern Separation-Score (BPS-Score = korrekt identifizierte Lures minus fälschlicherweise als „Ähnlich“ bezeichnete Foils) bildet die Musterseparation und damit die Funktionsfähigkeit des Hippocampus ab.



Darüber hinaus umfasste eine neuropsychologische Testbatterie den Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit), den California Verbal Learning Test-II (CVLT-II; verbale Lernfähigkeit) und den Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVRT-R; visuelles Gedächtnis).

Zusätzlich erfolgte eine Segmentierung kranialer MRT-Aufnahmen der Patienten/-innen, um die MS-Läsionslast zu bestimmen.

Ergebnisse: Die MS-Erkrankten erzielten im Vergleich zu den Kontrollpersonen im MST einen signifikant niedrigeren BPS-Score ($35,58 \pm 21,46\%$ vs. $43,46 \pm 18,70\%$; $t=-2,563$; $p=0,012$) (Abb.1).

Zusätzlich ergaben sich geringere Leistungen im SDMT ($Z=-4,394$; $p<0,001$), im CVLT-II ($Z=-5,039$; $p<0,0001$) sowie im BVRT-R ($Z=-3,252$; $p=0,001$). Die Korrelationsanalyse der MS-Kohorte zeigte jeweils starke positive Zusammenhänge zwischen dem BPS-Score (MST) und dem SDMT ($p<0,001$; $r=0,547$), dem CVLT-II ($p<0,001$; $r=0,523$) sowie dem BVRT-R ($p<0,001$; $r=0,515$).

Des Weiteren ging sowohl eine steigende Erkrankungsdauer ($p=0,003$, $r=-0,321$) (Abb. 2) als auch eine zunehmende Gesamtläsionslast ($p=0,012$, $r=-0,35$) mit einem sinkenden BPS-Score (MST) einher.

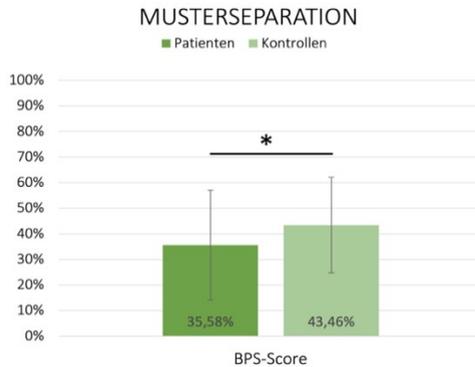


Abb.1: BPS-Score (Mittelwerte \pm SD) des MST der MS-Kohorte vs. Kontrollpersonen, * $p<0,05$

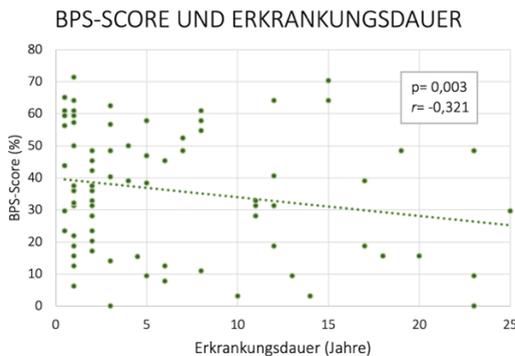


Abb.2: Korrelation von BPS-Score (MST) und Erkrankungsdauer der MS-Patienten/-innen

Schlussfolgerungen: In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei der MS-Erkrankung sowohl die hippocampal-vermittelte Musterseparation als auch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das verbale und visuelle Gedächtnis Defizite aufweisen. Diese vergrößern sich mit fortschreitender Erkrankungsdauer, steigender Läsionslast sowie Hirnatrophie. Somit wird die These unterstützt, dass Schädigungen des Hippocampus, insbesondere im Gyrus Dentatus sowie im Areal CA3, im Rahmen der Erkrankung auftreten und relevante Gedächtnisfunktionsstörungen hervorrufen können.

1. Chiaravalloti, N. D. & DeLuca, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **7**, 1139–1151 (2008).
2. Planche, V. et al. Pattern separation performance is decreased in patients with early multiple sclerosis. *Brain Behav.* **7**, (2017).

137

Anti-GABA-A mediated epilepsy partialis continua after therapy with interferons, natalizumab and alemtuzumab

Dominica Ratuszny¹, Thomas Skripuletz¹, Thomas Stüber², Emil Valizada¹, Philipp Ertl³, Mike P. Wattjes⁴, Friedrich Feuerhake⁵, Kurt-Wolfram Sühs¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland;

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Deutschland; ³Medizinische

Hochschule Hannover, Klinik für Neurochirurgie, Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Institut für

Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, Deutschland

Background: Antibodies against the GABA-A receptor are a much rarer cause of autoimmune encephalitis than, for example, antibodies against the NMDA receptor or against LGI1. A large-scale study showed that of almost 2500 patients with proven autoimmune encephalitis, over 1500 had antibodies against the NMDA receptor, while an antibody against the GABA-A receptor could only be detected in 70 cases. The average age is reported to be 40 years, and the data already collected show no differences in gender distribution. Therapy-refractory seizures are the most common manifestation in patients with antibodies against GABA-A receptors, but disorders of consciousness and behavioral abnormalities also occur.

Questions: Is there a connection between the immunotherapy carried out and the development of antibodies against GABA-A receptors?

Methods: Care of the patient, participation in therapy, review of previous diagnostics, interdisciplinary discussion of differential diagnoses as well as corresponding literature research on the topic.

Results: We report on a 22-year-old woman with super-refractory status epilepticus. Relapsing multiple sclerosis diagnosed 3 years earlier in another hospital was treated with interferons, natalizumab and alemtuzumab. Relapses were treated with methylprednisolone, most recently one month before the current hospital admission. The new-onset epilepsy was explained by an increase in cerebral lesions. Anti-GABA-A antibodies were repeatedly positive in serum. The patient presented with psychomotor slowing and mild dysarthria as well as continuous focal motor expressions of the left upper limb and partly also of the left side of the face.

These complaints have developed gradually over the last few weeks. An interdisciplinary assessment of the MRI images from the last two years showed that, with evidence of cortical and spinal lesions, the McDonalds criteria regarding the diagnosis of multiple sclerosis were fulfilled. However, a possible MOG disease was also discussed, especially due to negative OKB.

A recent MRI of the head revealed a new onset of T2 hyperintensity consistent with encephalitis. Due to refractory focal status epilepticus with EEG progression and generalization, we escalated the so far ineffective anticonvulsant therapy by general anesthesia. In parallel, several cycles of plasmapheresis and infusion of intravenous immunoglobulins were



performed, followed by therapy with rituximab. After five weeks, the anesthesia could be terminated, the temporary tracheostomy could be removed and the patient was transferred to the intermediate care ward. Maintenance therapy with oral prednisolone and rituximab (planned every six months) was performed.

We experienced an alert and fully oriented patient without focal neurological deficits and were able to transfer her to inpatient neurological rehabilitation after a total of two months in hospital. A new inpatient admission for a follow-up examination is planned.

146

Paraneoplastische, VGCC-Antikörper assoziierte Cerebellitis nach remittiertem SCLC

Patrick Heinz¹, Nathalie Stock¹, Björn Wolf¹, Marc Weihrauch¹, Jens Metrikat¹

¹Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Paraneoplastische Syndrome sind seltene Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Tumoren auftreten können. Die oft schwierige Diagnosestellung entscheidet über die meist begrenzten Behandlungsoptionen. Wir berichten über den Fall einer vermeintlich paraneoplastischen, mit Antikörpern gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle (voltage-gated calcium channel, VGCC) assoziierten Cerebellitis. Der Patient war Monate zuvor radiochemotherapeutisch aufgrund eines Lungentumors (small-cell lung cancer, SCLC) behandelt worden und zeigte PET-CT gestützt eine Komplettremission im Verlaufszeitraum von mehr als 2,5 Jahren.

Klinik: Der 56-jährige Patient wurde aufgrund einer rasch progredienten Gangstörung mit Schwindelbeschwerden stationär eingewiesen. Freies Gehen war seit Tagen nicht mehr möglich. Klinisch präsentierte der rollstuhlpflichtige Patient das Bild einer ausgeprägten cerebellären Dysfunktion mit Tetraataxie, Dysarthrie, sowie horizontalem Spontan- und Blickrichtungsnystagmus beidseits. Differentialdiagnostisch musste neben einer ischämischen, auch eine infektiös- oder autoimmunentzündliche Genese der subakuten Kleinhirnstörung angenommen werden.

Diagnostik: Die initiale native cCT-Bildgebung erbrachte keinen Hinweis auf intrakranielle Blutung, Raumforderung oder Liquorzirkulationsstörung. In der kontrastmittelgestützten cMRT-Bildgebung zeigten sich insbesondere keine ischämischen, entzündlichen, metastatischen oder degenerativ-atrophen Veränderungen. Liquorchemisch war eine Pleozytose (24 Zellen/ μ l), liquorspezifische oligoklonale Banden und eine mäßige Schrankenstörung zu objektivieren. Zytopathologisch konnten keine malignen Zellelemente detektiert werden. Die erweiterte Liquordiagnostik, in Anbetracht der Patientenvorgeschichte inklusive anti- und onkoneuronaler Antikörper, gestaltete sich zunächst unauffällig. Unter der Verdachtsdiagnose einer paraneoplastischen Cerebellitis mit gegenwärtig nicht fassbarem korrespondierendem Antikörpern erfolgte ein mehrstufiges Tumorscreening inklusive Ganzkörper-PET-CT. Dieses verblieb ohne Nachweis eines stoffwechselaktiven Rezidivs oder einer Metastasierung des vorbekannten SCLC.

Verlauf: Eine parenterale Hochdosiscortisontherapie bewirkte keine Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik. Wir schlossen eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg, 0,4 g/kg KG/d) über 9 Tage an. Hierunter bildeten sich die cerebelläre Ataxie und Dysarthrie deutlich zurück und der Patient gab eine vollständige Regredienz der Schwindelbeschwerden an. Eine erneute Liquordiagnostik auf anti-/onkoneuronale Antikörper, diesmal in einem anderen Labor, wies spannungsabhängige Kalziumkanal-Antikörper (VGCC-Ak, PQ-Typ) von 714 pmol/l (Referenz <25 pmol/l) nach. Metastasierung oder Rezidiv zeigten sich auch über einen Verlauf von >2,5 Jahren nach Tumorerstdiagnose nicht.

Diskussion: Wir stellten die laborchemisch gestützte Diagnose einer VGCC-Antikörper assoziierten Cerebellitis. Diese ordneten wir als paraneoplastisch ein, auch wenn kein erneuter Tumornachweis gelang. Eine engmaschige Nachkontrolle ist aufgrund der Vorgeschichte des Patienten besonders angezeigt. Wir möchten für die potentiell schwierige Differentialdiagnostik bei entsprechendem klinischen Verdacht auf ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom sensibilisieren. Auch bei komplett remittiert imponierender Tumorerkrankung ist die Manifestation eines paraneoplastischen Syndroms möglich.

Schlussfolgerung: Eine cerebelläre Ataxie kann mit PQ-Typ VGCC-Ak-Bildung assoziiert sein und nach SCLC-Behandlung ohne erkennbares Rezidiv eines Bronchialkarzinoms auftreten. Umfängliche und wiederholte Untersuchungen, inklusive Liquoranalysen, können bei paraneoplastischen neurologischen Syndrom diagnostisch und therapeutisch entscheidend sein.

153

Untersuchung der Immunantwort nach SARS-CoV-2 mRNA Impfung in Ofatumumab-behandelten Patienten mit Multipler Sklerose (KYRIOS, multizentrische klinische Studie)

Tjalf Ziemssen¹, Eugen Schlegel², Marie Groth³, Benjamin Ettle³, Tobias Bopp⁴

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland; ²Zentrum für neurologische Studien, Siegen, Deutschland; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ⁴Institut für Immunologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Erst- und Auffrischungsimpfung mit den neu entwickelten SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffen schützen gesunde Personen wirksam gegen COVID-19. Zur Wirksamkeit der Impfung bei Patienten und Patientinnen mit Multipler Sklerose (MS) unter immunsupprimierenden Therapien stehen bisher nur begrenzt Daten zur Verfügung.

Ziele: Die hier beschriebene Studie untersucht die Auswirkungen einer Ofatumumab-Behandlung auf die Zunahme der zellulären und humoralen Immunantwort nach SARS-CoV-2 mRNA-Impfung.

Methoden: KYRIOS ist eine unverblindete Studie mit 40 MS-Patienten und Patientinnen an 8 Standorten in Deutschland. Die Patienten und Patientinnen erhalten entweder vor (Kohorte 1) oder mindestens 4 Wochen nach Beginn einer Behandlung mit Ofatumumab (Kohorte 2) eine SARS-CoV-2 mRNA Erst- oder Auffrischungsimpfung. Untersucht werden die Auswirkungen der Ofatumumab-Therapie auf die Entwicklung reaktiver SARS-CoV-2-T-Zellen (primärer Endpunkt) und neutralisierender Antikörper (sekundärer Endpunkt). Darüber hinaus werden die Immunreaktionen bis zu 18 Monate lang überwacht und phänotypisch beschrieben.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der letzten Zwischenanalyse zeigen, dass SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoffe bei mit Ofatumumab behandelten Patienten und Patientinnen zelluläre und humorale Immunantworten hervorrufen können. Bei allen Patienten und Patientinnen, die während einer stabilen Ofatumumab-Behandlung (n=5) oder vor Beginn der Ofatumumab-Behandlung (n=5) ihre ersten SARS-CoV-2 mRNA Impfungen erhielten, konnten bereits 1 Woche nach dem ersten Impfyklus Immunantworten nachgewiesen werden. Die Zwischenanalyse zeigt außerdem die Auswirkungen der Ofatumumab-Behandlung auf die Entwicklung von Immunantworten nach Auffrischungsimpfungen (n=22).

Schlussfolgerungen: Die KYRIOS-Studie zeigt zum ersten Mal, dass mit Ofatumumab behandelte Patienten und Patientinnen eine spezifische Immunantwort auf SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoffe entwickeln können. Die Ergebnisse deuten außerdem darauf hin, dass sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort für die Interpretation der Impfstoffwirksamkeit berücksichtigt werden müssen und stehen im Einklang mit anderen kürzlich veröffentlichten Studien.



155

SAkuraBONSAI: A prospective, open-label study of Satralizumab investigating novel imaging, biomarker, and clinical outcomes in patients with Aquaporin-4-IgG-seropositive (AQP4-IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Heinz Wiendl¹, Kazuo Fujihara², Ho Jin Kim³, Romain Marignier⁴, Kevin C. O'connor⁵, Robert C. Sergott⁶, Anthony Traboulsee⁷, Jens Wuerfel⁸, Scott S. Zamvil⁹, Veronica G. Anania¹⁰, Regine Buffels¹¹, Thomas Künzel¹¹, Siân Lennon-Chrimes¹², Sean J. Pittock¹³, Jeffrey L. Bennett¹⁴

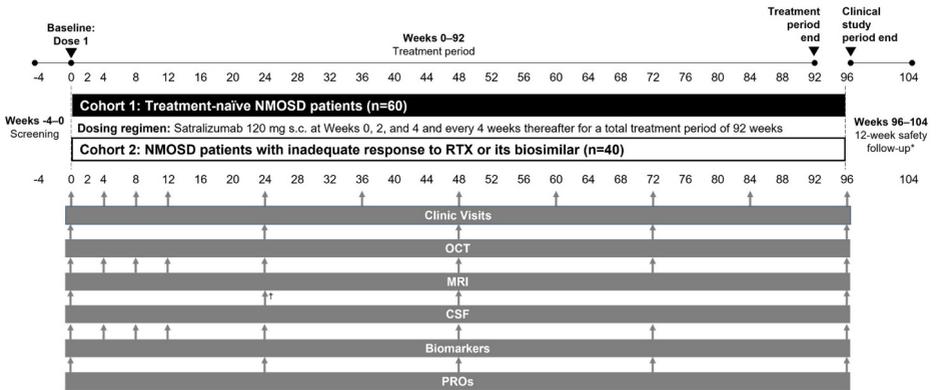
¹Department of Neurology, University of Muenster, Muenster, Deutschland; ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, School of Medicine, Fukushima Medical University, Koriyama, Japan; ³Department of Neurology, National Cancer Centre, Goyang, Korea, Rep. of South; ⁴Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, Hôpital Neurologique P. Wertheimer, The University Hospital of Lyon, Lyon, France; ⁵Yale University School of Medicine, New Haven, CT, United States; ⁶Wills Eye Hospital, Annesley EyeBrain Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, United States; ⁷University of British Columbia, Vancouver, Canada; ⁸Medical Image Analysis Centre (MIAC AG) and University of Basel, Basel, Schweiz; ⁹University of California, San Francisco, CA, United States; ¹⁰Genentech, Inc, South San Francisco, CA, United States; ¹¹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ¹²Roche Products Ltd, Hertfordshire, United Kingdom; ¹³Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; ¹⁴University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, United States

Background: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare autoimmune condition of the CNS characterized by acute, unpredictable relapses that cause cumulative neurological disability. Satralizumab, a humanized, monoclonal recycling antibody that targets the interleukin-6 receptor, significantly reduced relapse risk with a favorable long-term safety profile vs placebo in patients with NMOSD in two phase 3 trials: SAKuraSky (satralizumab ± immunosuppressive therapy (IST); NCT02028884) and SAKuraStar (satralizumab monotherapy; NCT02073279). In Europe, satralizumab is approved for the treatment of anti-aquaporin-4 IgG seropositive (AQP4-IgG+) NMOSD in patients ≥12 years. To date, no systematic prospective study of the correlation of clinical, imaging or fluid biomarker activity has been conducted in NMOSD patients. SAKuraBONSAI (NCT05269667) will seek to explore various biomarkers (immunological and imaging) associated with response to satralizumab, to better understand the mechanism of action and immunological changes following treatment in NMOSD.

Goals: SAKuraBONSAI will include AQP4-IgG+ NMOSD patients who are treatment naïve or are inadequate responders to prior rituximab (RTX) treatment to evaluate clinical disease activity measures, patient-reported outcomes (PROs), pharmacokinetics, and safety. Correlations between imaging biomarkers (optical coherence tomography [OCT] and magnetic resonance imaging [MRI]), and serum and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers will also be investigated.

Methods: SAKuraBONSAI is a 2-year, prospective, open-label, multicenter, international study, which will enroll approximately 100 patients with AQP4-IgG+ NMOSD from 9 countries globally. Patients must be 18–74 years of age and have a confirmed diagnosis of AQP4-IgG+ NMOSD (Wingerchuk 2015 criteria). This study includes two patient cohorts, which are: maintenance treatment-naïve (Cohort 1; n=60) or inadequate responders to recent (<6 months) RTX or its biosimilar treatment (Cohort 2; n=40). Satralizumab monotherapy (120 mg) will be administered subcutaneously at Weeks 0, 2, 4, and Q4W thereafter for a total treatment period of 92 weeks, with a 12-week follow-up period. Following adequate training, self-administration by an adult patient or caregiver is permitted after Week 2.

Results: Subclinical disease activity and treatment response will be monitored using advanced OCT (change in retinal nerve fiber layer and ganglion cell plus inner plexiform layer thickness) and MRI (brain, optic nerve, and spinal cord pathology, as well as global and regional brain volumes) outcomes. Disease activity (i.e., proportion of relapse-free patients, annualized relapse rate, time to relapse and relapse severity), disability progression (EDSS), cognition (SDMT), ophthalmological changes (visual acuity charts, VFQ-25), pharmacokinetics (correlations between biomarker changes and imaging, and clinical measures) and PROs will be assessed. Additionally, the effect of satralizumab on serum and CSF biomarkers associated with disease pathophysiology will be evaluated. Safety outcomes include the incidence and severity of adverse events.



*For patients withdrawing from satralizumab treatment, i.e., those discontinuing early or not continuing with treatment outside of the study. ¹Optional CSF at Week 24. CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; OCT, optical coherence tomography; PRO, patient-reported outcome; RTX, rituximab; s.c., subcutaneous

Figure 1. SAkuraBONSAI Study Design

Conclusions: SAkuraBONSAI incorporates comprehensive imaging and fluid biomarkers, and clinical assessments in patients with AQP4-IgG+ NMOSD. SAkuraBONSAI will provide additional evidence for the use of satralizumab in NMOSD patient populations where further research is warranted, offering unique insights into potential clinically relevant immunologic and imaging markers.

158

Best supportive care for patients with PPMS in Germany prior to ocrelizumab treatment: Final results of RETRO PPMS

Herbert Schreiber¹, Iris-Katharina Penner^{2,3}, Cornelia Cooper⁴, Stefanie Hieke-Schulz⁴, Jost Leemhuis⁴, Tjalf Ziemssen⁵

¹Neurologische Gemeinschaftspraxis & Neuropoint Akademie, Ulm, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern, Schweiz; ³COGITO Zentrum für Angewandte Neurokognition und Neuropsychologische Forschung, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁵Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

Background: Prior to the availability of ocrelizumab as the first disease-modifying treatment (DMT) for primary progressive multiple sclerosis (PPMS) in Europe, management focused on symptomatic treatment and non-evidence-based use of DMTs.

Objectives: RETRO PPMS (ML39631) retrospectively investigated best supportive care (BSC) in clinical practice in patients with PPMS in Germany.

Methods: RETRO PPMS was a multicentre, secondary data use, retrospective, non-interventional study. Adults with PPMS according to McDonald 2010 criteria were included. Retrospective data collection started on July 19, 2018. Medical history, disease status and treatments were assessed from 12-month periods prior to PPMS diagnosis. Acute measures, including BSC parameters and rehabilitation, were assessed from the last 2 years, and pharmacoeconomic data from the last 3 months prior to study start. Data were analysed using descriptive statistics with 95 % confidence intervals. Primary endpoint analyses examined the frequency of BSC measures for PPMS symptom relief.



Results: The final analysis included 462 patients; one patient was excluded due to failure to meet McDonald 2010 criteria. The mean±SD age was 57.4±10.9 years, and 55.8 % of the patients were female. The most frequently reported PPMS symptom was muscle spasticity (60.8 % of patients), followed by ataxia (22.1 %), hypoaesthesia (17.7 %), dysaesthesia (13.6 %) and bladder dysfunction (10.8 %). The symptom with the highest BSC treatment rate was found to be muscle spasticity which was treated in 73.0 % of affected patients, most often with baclofen (32.4 %).

Conclusions: Prior to the advent of ocrelizumab, only symptomatic therapies unable to slow progression were available for PPMS treatment. RETRO PPMS provides valuable real-world data on epidemiology and individual patterns of care of patients with PPMS in Germany prior to ocrelizumab treatment.

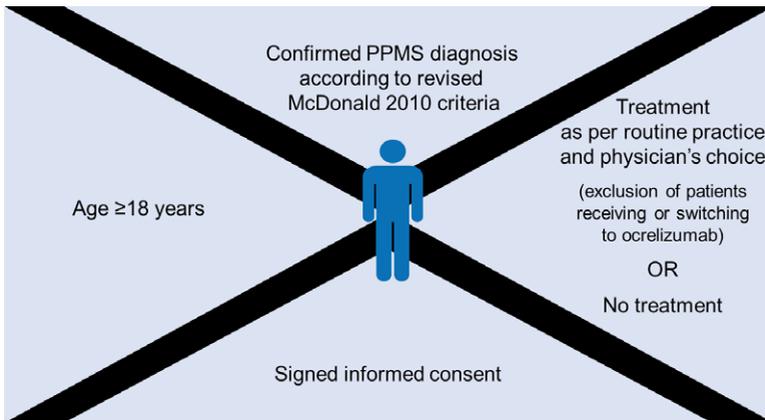
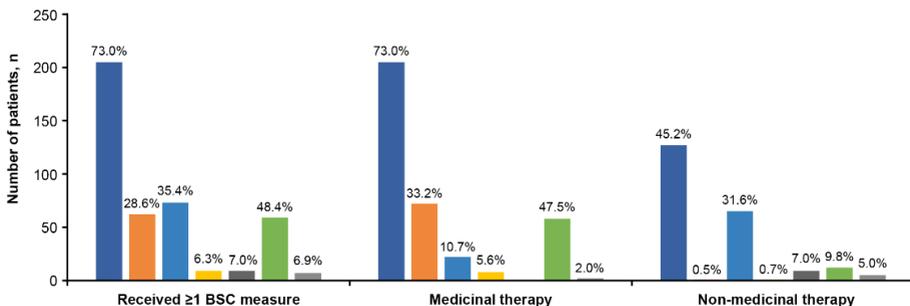


Figure 1. Inclusion criteria and study design of this retrospective analysis. PPMS, primary progressive multiple sclerosis.

| Characteristics | Analysis population (N=462) |
|---|-----------------------------|
| Age at time of study start, mean ±SD (range), years | 57.4 ± 10.9 (27–85) |
| Gender, n (%) | |
| Male | 204 (44.2) |
| Female | 258 (55.8) |
| Years from first MS symptoms to study start, mean ±SD (range) | 13.7 ± 9.8 (0.3–55.2) |
| Years from PPMS diagnosis to study start, mean ±SD (range) | 9.4 ± 8.7 (0.0–51.8) |
| Most common first MS symptoms, n (%) | |
| Muscle spasticity | 111 (24.0) |
| Ataxia | 102 (22.1) |
| Hypoaesthesia | 82 (17.7) |
| Dysaesthesia | 63 (13.6) |
| Bladder disorder | 50 (10.8) |

Table 1. Baseline patient characteristics. MS, multiple sclerosis; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; SD, standard deviation.

A) Overview



B) Individual BSC therapies

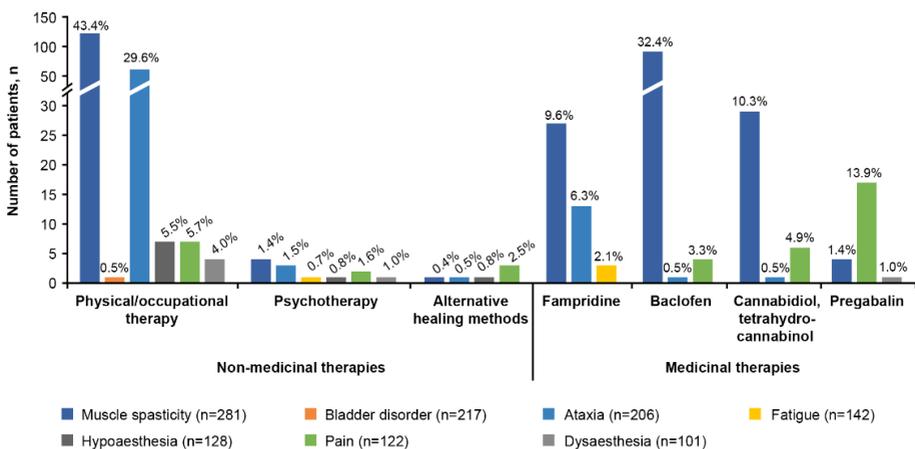


Figure 2. Best supportive care by the most common PPMS symptoms.

Percentages are based on the number of patients with the respective symptom.

A) Overview of patients who received BSC measures by PPMS symptoms, including medicinal and non-medical therapies.

B) Individual BSC therapies by PPMS symptoms. Patients who received physical/occupational therapy, psychotherapy or alternative healing methods or one of the four most common medicinal therapies. BSC, best supportive care; PPMS, primary progressive multiple sclerosis.



160

Design of the non-interventional, multicenter, prospective observational study to evaluate patient related outcomes of Cladribine tablets in patients with Relapsing Multiple Sclerosis - CLAWIR

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

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

Background: This non-interventional study is aiming at prospective data collection based on patient-reported outcomes and clinical data in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) newly initiated a cladribine tablet therapy in clinical practice over an observational period of 2 years. The study objectives will include the analysis of the overall study cohort as well as an analysis comparing between subgroups of subjects in terms of previous MS treatment regimen (treatment naïve, first line switcher, high efficacy switcher).

The study is planned to provide more understanding of the standardized questionnaires PROMIS Physical Function MS & PROMIS Fatigue MS as instruments in a real-world setting. In addition, the study can gain insight into patient's perspective evaluating the benefits or burden associated with cladribine tablets therapy using standardized questionnaires and patient reported outcomes (PROs). Depicted here is the design of this non-interventional study.

Questions: This study aims to assess patient reported outcome PROMIS Fatigue MS & PROMIS Physical Function over 12 months with an optional extension to 24-month observation period.

Methods: Study design: The CLAWIR study is a multi-center, observational, non-interventional cohort study over two years observational period which is set up as a local ancillary study to CLARION PASS. Study size, timeline and cladribine tablet treatment. Approximately 350 subjects are planned to be included in this study. NIS-participation-period for each subject: 24 months. During the 2-year observation period, subjects will attend visits as per routine clinical practice, which are expected to happen at baseline, at the end of month 2, 6 and 12 during year 1, at the end of month 14, 18, and 24 during year 2, and as clinically indicated. PROs will be measured using instruments such as PROMIS Fatigue MS, PROMIS Physical Function MS, TSQM 1.4, Work productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI).

Conclusions: Burden and benefits of therapy are emerging but often inadequately investigated phenomena in real life which can only be evaluated by means of patient reported outcomes. Therefore, this study aims to improve the understanding and use of respective PROs.

169

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

Tjalf Ziemssen¹, Marie Groth², Benjamin Ettle², Tobias Bopp³

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

Hintergrund: SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe sind ein Schlüsselfaktor bei der globalen Bekämpfung der COVID-19-Pandemie. Bis heute gibt es jedoch nur wenige Daten über die Wirksamkeit dieser Impfstoffe zum Auslösen einer zellulären und humoralen Immunantworten bei Patienten und Patientinnen mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS), die auf krankheitsmodifizierende Therapien (DMTs) angewiesen sind.

Ziele: In dieser Studie soll die Auswirkung einer Siponimod-Therapie auf die Ausbildung einer Immunreaktion nach SARS-CoV-2 mRNA Impfung sowohl im Zeitverlauf als auch nach einer Auffrischimpfung untersucht werden.

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

Ergebnisse: Die Ergebnisse früherer Zwischenanalysen haben gezeigt, dass die Mehrheit (>70%) der mit Siponimod behandelten Patienten und Patientinnen nach der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung eine Immunantwort entwickeln kann. Diese neue Interimsanalyse wird das Niveau der zellulären und humoralen Immunantwort bis zu 6 Monate nach der Impfung und die Wirkung von Auffrischungsimpfungen bei mit Siponimod behandelten Patienten beschreiben. Insgesamt haben mehr als 90 % der Patienten und Patientinnen im Verlaufe der Studie eine Boosterimpfung erhalten.

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

182

Early child development up to the age of six years after fingolimod exposure during early pregnancy in women with multiple sclerosis

Luisa Rademacher¹, Anke Schürmann¹, Sandra Thiel², Kerstin Hellwig²

¹Institute of Medicine, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland; ²Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland

Background: Although fingolimod (FTY) is contraindicated for the use during pregnancy and in women of childbearing age, who do not use effective contraception, accidental early pregnancy exposure might occur. But only short-term outcomes after pregnancy exposure with FTY have been published and long-term data on child development are lacking.

Objective: To investigate the impact of FTY exposure during early pregnancy on child development up to the age of six, in comparison to infants of women with multiple sclerosis (MS) unexposed to any disease-modifying therapies (DMTs) during pregnancy.

Question: Does FTY exposure during early pregnancy impacts the infant's health and development in respect of developmental delays, chronic diseases, the use of antibiotics, and hospitalizations?

Methods: For this nationwide prospective cohort study from the German MS- and Pregnancy Registry, we conducted standardized telephone interviews to obtain the following key variables: developmental delays, chronic diseases, antibiotic treatments and hospitalizations.

As a screening instrument for developmental delays we used the questionnaires from Michaelis ("landmarks of development"), considering six different domains: physical motor function, motor function of fingers and hands, language and speech development, cognitive development, social development and emotional development. Additionally, documented anomalies were taken from the children's medical check-up booklet. To verify the patient reported outcomes, we also asked the pediatrician for the main outcomes.



Results: We collected data of 84 pregnancies: 40 exposed to FTY (median exposure duration: 32 days, range -34-120) und 44 without DMT exposure during pregnancy. The return rate of pediatrician verification questionnaires was 71.43 %. 42.86 % of children were followed over one year and 57.14 % over two years. Only 5 children (5.95 %) were recruited retrospectively. Children's mean age was similar between groups (exposed: 3.12 ± 1.18 ; unexposed 2.89 ± 0.78 ; $p = 0.969$). Mean births weight was significantly lower in exposed newborns (exposed: $3180.73g \pm 500.89g$; unexposed: $3354.21g \pm 427.23g$; $p = 0.034$).

In regard to the main outcomes developmental delays according to the "landmarks of development" (exposed: 25.00 %; unexposed: 20.45 %; $p=0.813$), chronic diseases (exposed: 15.00 %; unexposed: 6.82 %; $p=0.298$), the use of antibiotics (exposed: 42.50 %; unexposed: 50.00 %; $p=0.639$), and hospitalizations (exposed: 27.50 %; unexposed: 25.00 %; $p=0.991$), no significant difference was observed.

Conclusions: In this study FTY exposure during early pregnancy does not have a significant impact on the infant's development and health compared to children without DMT exposure during pregnancy, but results are limited to a small sample size. In order to obtain more reliable data, a larger cohort has to be examined. However, it is important to counsel women to avoid pregnancies within 2 months after the last intake of FTY and to use effective contraception.

183

Early child development up to the age of six years in infants of women with multiple sclerosis and natalizumab exposure after the first trimester of pregnancy

Anke Schürmann¹, Luisa Rademacher¹, Sandra Thiel², Kerstin Hellwig²

¹Institute of Medicine, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland; ²Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland

Background: Natalizumab (NTZ) exposure during the first trimester of pregnancy does not represent a major teratogenic risk, but third trimester exposure is associated with hematological abnormalities, whereas other short-term pregnancy outcomes do not appear to be impacted. However, long-term data on child development are lacking.

Objective: To investigate the impact of NTZ exposure after the first trimester on child development up to six years compared to infants of mothers with multiple sclerosis (MS) unexposed to disease modifying therapies (DMT).

Question: Does a NTZ exposure after first trimester of pregnancy has an impact on the infant's health and development in respect of developmental delays, chronic diseases, hospitalizations, and use of antibiotics?

Methods: In this prospective nationwide observational cohort study from the German MS and Pregnancy Registry (DM-SKW) we asked for developmental delays, chronic diseases, use of antibiotics and hospitalizations in annual telephone interviews. To investigate early development delays, we used the for Germany validated early child development questionnaire from Michaelis ("landmarks of development"). To verify the patient reported outcomes, we also asked the pediatrician for the main outcomes.

Results: We collected data on 87 pregnancies: 43 exposed to NTZ (median gestational week of last medication 29.43 range 17.71-38.86) and 44 unexposed to DMTs during pregnancy. The return rate of pediatrician verification questionnaires was 75.86 %. 51.74 % were followed over one year and 48.26 % over 2 years. Only 7 (8.05 %) children were recruited retrospectively. The mean age of children at the first interview was similar between groups (NTZ: 2.88 ± 1.23 ; no DMT: 2.45 ± 0.54 ; $p=0.331$).

Groups did not significantly differ in baseline characteristics, except of a significant lower birth weight (NTZ: mean $3054.14g \pm 494.76g$; no DMT: mean $3354.21g \pm 427.23g$; $p=0.003$) and height (NTZ: mean $49.86cm \pm 2.56cm$; no DMT: mean $50.98cm \pm 1.84$; $p=0.022$) and a lower gestational week (NTZ: mean 38.97 ± 1.72 ; no DMT: mean 40.0 ± 1.57 ; $p=0.005$) in NTZ-exposed group. In all main outcomes: chronic diseases (NTZ: 11.63 %; no DMT 6.82 %; $p=0.484$), hospitalization (NTZ: 25.58 %; no DMT: 25 %; $p>0.9$), the use of antibiotics (NTZ: 39.53 %; no DMT: 50 %; $p=0.444$) and develop-

ment delays (NTZ: 32 %; no DMT: 20.45 %; $p=0.3$) no significant difference was observed. In the NTZ-exposed group, the children's blood count was taken in 32 cases after birth (74.42 %). 17 blood counts show abnormalities (53.13 %) such as anemia (28.13 %) and thrombocytopenia (31.25 %).

Conclusions: NTZ exposure during pregnancy does not significantly influence the infant's health or development compared to DMT-unexposed children. Our study provides reassurance that NTZ can be used up to third trimester in cases of severer disease activity, but is limited to a small sample size. In order to obtain more reliable data, a larger cohort has to be examined.

188

Impact of symptomatic MS therapy on pregnancy course and outcome

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

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

Background: Information on symptomatic therapy (ST) cessation behavior of pregnant MS women is lacking and data on the impact of ST pregnancy exposure on pregnancy outcome is still pending.

Goals: To assess the course of ST intake in women with multiple sclerosis (MS) getting pregnant and to describe pregnancy outcomes.

Questions: What ST do MS patients receive before, during and after pregnancy and do these STs have an influence on the course and outcome of pregnancy?

Methods: Pregnancies after ST intake recorded in the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry (DMSKW) between 2006 and 2020 are presented. Data was collected with a standardized questionnaire in regular telephone interviews during pregnancy and postpartum. Pregnancy outcomes were compared between women with ST pregnancy exposure (exposed group) and ST naïve pregnancies (control group). In addition, the results of the exposed group, stratified by the most commonly used STs during pregnancy, were compared.

Results: Out of 2,449 registered pregnancies in the DMSKW, 1,396 (57.0 %) ST naïve pregnancies (control group) were documented and 1,053 (43.0 %) received ST anytime during the observational period. Out of 439 (17.9 %) pregnancies with ST before conception, 282 (64.2 %) continued ST during pregnancy (exposed group). Analgetics (31.1 %), anticonvulsives (8.7 %) and antidepressants (24.8 %) were taken most frequently during pregnancy.

Spontaneous and elective abortions, ectopic pregnancies, still-, live-, and preterm births did not significantly differ between groups. 61 (3.6 %) malformations were observed without a specific pattern (5 among fetal losses), 11 (3.9 %) in the exposed and 50 (3.5 %) in the control group (p -value: 0.902). Median births weight (exposed: 3,275 g [2882;3570]; controls: 3,300 g [2980;3630]; p -value: 0.118) and gestational week at births (exposed: 39.1 [38.0;40.3]; controls: 39.4 [38.3;40.4]; p -value: 0.037) were nearly identical in both groups.

After stratification by analgetic ($n=125$), antidepressant ($n=100$) and anticonvulsive ($n=35$) use during pregnancy, baseline characteristics and pregnancy outcomes were almost identical, as well, except of a statistically significant increased malformation rate in the anticonvulsive group (anticonvulsives: 4 (11.4 %); analgetics: 5 (4.0 %); antidepressants: 2 (2.0 %); p -value: 0,043).

Conclusions: Although nearly half of the observed women take ST in general, only few (17.9 %) take ST prior to conceiving, but more than a half of this women continue ST during pregnancy. Pain and depressions were the most common reasons for ST use. In this study ST pregnancy exposure does not have a significant impact on pregnancy outcomes. However, after stratification by drug groups, an increase malformation rate has been observed in anticonvulsives group, but results are limited to a small sample size. In order to obtain more reliable data, a larger cohort has to be examined.



194

Results from in vitro study comparing five 10 % intravenous immunoglobulins

Rabye Ouaia¹

¹LFB Biomédicaments, Les Ulis, France

Objective: The objective of this investigation was to report the extend how 10 % IVlg preparations differ in their purity profile and biological characteristics.

Material and Method: Purity profile and biological characteristics of IqYmune® were compared to other marketed 10 % IVlg (Privigen®, Octagam®, Gamunex®, and Kiovig®). All IVlg preparations were commercially available – derived either from US or EU plasma.

Results: Anticomplementary activity (ACA): Variable levels of ACA were observed among the brands with intermediate levels for IqYmune®. Complement activation is known to induce fever, chills, and hypotension [1].

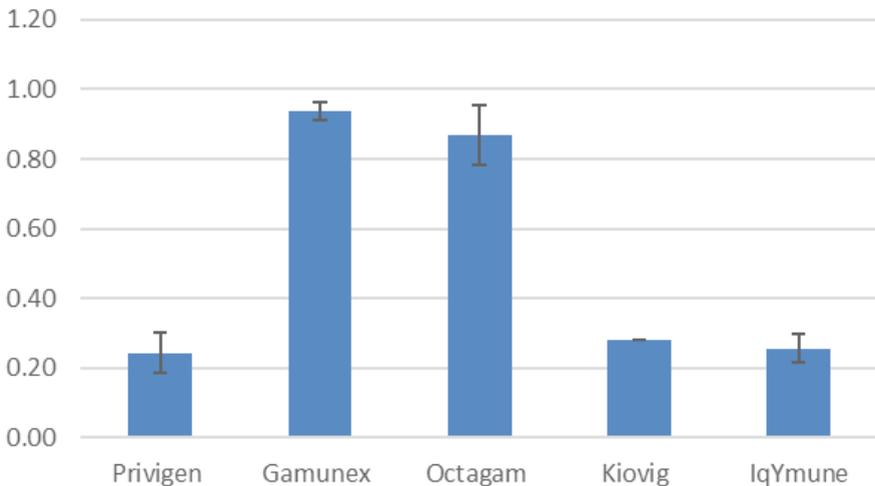


Fig 1: Level of aggregate contents measured by C1q activity (Analytical Unit)

Functional characterization: Immunoglobulins contribute to immunity through recognition of pathogens by the fragment antibody binding (Fab) regions of the antibodies. The Fab functionality of IVlg products against viruses and bacteria was determined by assaying its content in relevant antibodies. The functional activity had been determined by measuring antibodies against the following pathogens: Hepatitis B, Hepatitis A, Tetanus, Diphtheria, Cytomegalie, Haemophilus inf. B, Measles, Varicella zoster, Poliovirus. The results show no significant difference between the tested IVlg products for all antibodies.

Purity: Purity assessment shows differences between these preparations: IgA contents are the highest for Octagam® (>1.4 mg/g Prot); IgA are intermediate for Gamunex®, Kiovig®; for Privigen® and IqYmune®, contents in IgA are very low (around 0.1 mg/g Prot).

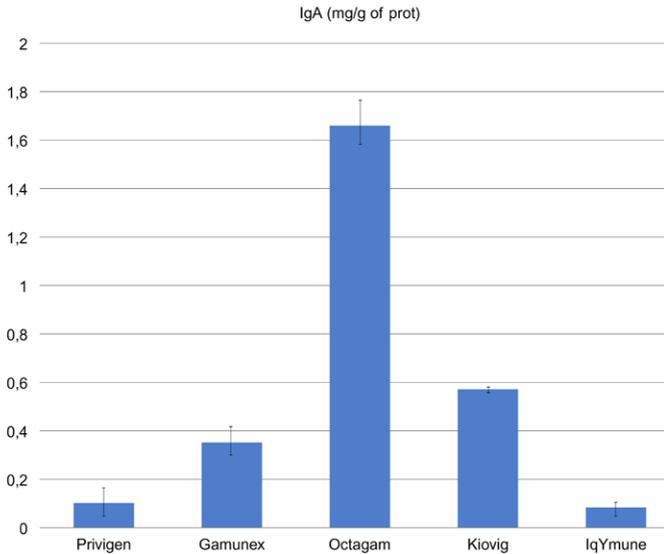


Fig 2: Comparison of IgA contents

Coagulant factors: IqYmune® exhibits the lowest Factor XI Ag content (102-109 mEIU/mL) compared to competitors (151-338 mEIU/mL). Maximum Factor XI Ag content was observed with Privigen® (309 mEIU/mL).

| Coagulation factors Ag | Privigen | Gamunex | Octagam | Kiovig | IqYmune |
|-------------------------|----------|---------|---------|--------|---------|
| Factor XI Ag (mEIU/L) | 0,172 | 0,27 | 0,151 | 0,309 | 0,102 |
| Factor XII Ag (mEIU/mL) | 2,29 | 2,44 | 3,51 | 5,73 | 1,4 |

Table. Coagulation factors Ag contents.

Conclusion: Although different IVIg preparations essentially consist of polyclonal IgG, the different purification processes lead to variations in other characteristics. The IqYmune manufacturing process developed with a Quality by Design (QbD) approach [2] has generated a 10 % IVIg ensuring a good quality and an enhanced tolerability profile while maintaining a high level of efficacy.

References:

1. Spycher M, Matozan K, Minnig K, et al. In vitro comparison of the complement scavenging capacity of different intravenous immunoglobulin preparations. Vox Sang 2009; 97:348–354.
2. Philippe Paolantonacci, Philippe Appourchaux, Béatrice Claudel, et al. Development of a Premium Quality Plasma-derived IVIg (IQYMUNE ®) Utilizing the Principles of Quality by Design - A worked-through Case Study. PDA J Pharm Sci Technol. Mar-Apr 2018;72(2):176-187.



196

Evaluating no evidence of disease activity in patients with relapsing Multiple Sclerosis: post hoc analysis of the phase 3 RADIANCE and open-label extensions Studies of Ozanimod

Ludwig Kappos¹, Comi Giancarlo², Krzysztof Selmaj³, Lawrence Steinman⁴, Amit Bar-Or⁵, Douglas L. Arnold⁶, Hans-Peter Hartung^{7,8,9,10}, Xavier Montalban¹¹, Eva Havrdova¹², Chahin Pachai¹³, James Sheffield¹³, Chun-Yen Cheng¹³, Diego Silva¹³, John Vaile¹³, Jean Pierre Morello¹³, Jeffrey Cohen¹⁴, Bruce Cree¹⁵

¹Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience (RC2NB), University Hospital and University of Basel, Basel, Schweiz; ²Vita-Salute San Raffaele University and Casa di Cura del Policlinico, Milan, Italy; ³Center for Neurology, Łódź, Poland and Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; ⁴Beckman Center for Molecular Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, United States; ⁵Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, United States; ⁶NeuroRx Research and Montréal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ⁷Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Deutschland; ⁸Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, Australia; ⁹Medical University of Vienna, Vienna, Österreich; ¹⁰Palacky University Olomouc, Olomouc, Czech Republic; ¹¹Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ¹²Center for Clinical Neuroscience, Charles University, Prague, Czech Republic; ¹³Bristol Myers Squibb, Princeton, United States; ¹⁴Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, United States; ¹⁵Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, United States

Background: No evidence of disease activity (NEDA) is a composite efficacy outcome and recommended treatment target for multiple sclerosis.

Questions: To assess NEDA-3 and NEDA-4 in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ozanimod.

Methods: Data were collected from a randomized phase 3 trial (RADIANCE, NCT02047734) of oral ozanimod 0.92 mg/d vs intramuscular interferon β -1a (IFN) 30 μ g/wk and an open-label extension trial (DAYBREAK, NCT02576717) of ozanimod 0.92 mg/d. MRIs were performed at baseline and yearly in both trials. NEDA-3 (no new gadolinium-enhancing lesions, no new/enlarging T2 lesions, no relapses, and no Expanded Disability Status Scale score progression from baseline) and NEDA-4 (NEDA-3 plus annualized whole brain volume loss ≤ 0.4 %) were calculated from RADIANCE baseline and rebaselined to RADIANCE month 12 to control for high lesion activity and brain volume loss rates immediately after treatment initiation (observed cases).

Results: NEDA-3 rates at RADIANCE month 12 and 24 and DAYBREAK month 12, 24, and 36 were 31.2 %, 24.6 %*, 16.2 %*, 13.4 %*, and 10.7 % with continuous ozanimod and 26.9 %, 17.0 %, 9.8 %, 8.6 %, and 7.4 % for those on/transitioned from IFN, respectively. NEDA-4 rates at those times were 21.5 %, 14.0 %*, 10.0 %, 10.4 %, and 10.3 % for continuous ozanimod and 16.3 %, 7.8 %, 5.9 %, 6.2 %, and 6.3 % for those on/transitioned from IFN. After rebaselining to month 12, NEDA-3 rates at RADIANCE month 24 and DAYBREAK month 12, 24 and 36 were 52.6 %*, 33.1 %*, 26.3 %*, and 21.3 % with continuous ozanimod and 33.4 %, 20.5 %, 17.4 %, and 14.8 % for those on/transitioned from IFN. Rebaselined rates of NEDA-4 were 33.5 %*, 20.0 %*, 16.7 %, and 14.1 % for continuous ozanimod and 19.7 %, 11.7 %, 11.2 %, and 11.0 % for those on/transitioned from IFN.

Conclusions: More patients achieved NEDA-3 and NEDA-4 at month 24 with ozanimod vs IFN. Rebaselining to month 12 resulted in more patients on continuous ozanimod vs transitioned from IFN achieving NEDA-3 and NEDA-4 in DAYBREAK. *nominal $P < 0.05$ vs IFN.

A Post Hoc Analysis of Immunoglobulin Levels in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Ozanimod in Phase 3 Trials

Sarah Harris¹, Harry Southworth², James Sheffield¹, Rachel Maddux¹, Jeffrey Cohen³

¹Bristol Myers Squibb, Princeton, United States; ²Data Clarity Consulting Ltd., Stockport, United Kingdom; ³Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, United States

Background: Ozanimod, a sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 5 modulator, is approved in multiple countries for the treatment of adults with either relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) or moderately to severely active ulcerative colitis. As expected from its mechanism of action, which involves reduction of lymphocyte egress from secondary lymphoid organs, ozanimod decreases absolute lymphocyte count (ALC) and reduces circulating CD19+ B- and CD3+ T-cell subsets in a dose-dependent manner. B and T cells are required for immunoglobulin (Ig) production, but the effect of ozanimod-induced lymphoid tissue sequestration of these cell types on circulating Ig levels is not known.

Questions: This exploratory, post hoc analysis evaluated whether ozanimod treatment results in changes in Ig levels (IgA, IgG, and IgM) and assessed the relationship of Ig changes to pharmacodynamic, clinical, and imaging outcomes in RMS patients.

Methods: Serum IgA, IgG, and IgM levels and blood ALC were quantified from samples obtained at baseline and 12-month intervals from patients with RMS in the phase 3 RADIANCE (NCT02047734; 24-month duration) and SUNBEAM (NCT02294058; ≥12-month duration) trials who were randomized to ozanimod 0.46 or 0.92 mg/day (equivalent to ozanimod HCl 0.5 and 1 mg, respectively), or intramuscular interferon (IFN) β -1a 30 μ g/week. Relationships between median proportion of baseline Ig levels at month 12 (SUNBEAM) or 24 (RADIANCE) and median proportion of baseline ALC, annualized relapse rate (ARR), and mean number of gadolinium-enhancing (GdE) lesions were analyzed from 1000 bootstrap samples.

Results: Patients treated with ozanimod maintained Ig levels within the normal range; however, dose-dependent decreases from baseline, and relative to IFN β -1a, were observed for all Igs. Patients treated with IFN β -1a showed increases for most of these Igs. At month 12 in SUNBEAM, ozanimod was associated with dose-dependent median reductions from baseline in both Ig level (proportion of baseline: 0.46 mg=0.906, 0.92 mg=0.877) and, as expected by the mechanism of action, ALC (proportion of baseline: 0.46 mg=0.503, 0.92 mg=0.364); similar results were observed at 24 months in RADIANCE. In both trials, lower IgA, IgG, or IgM levels were associated with lower ARR and fewer GdE lesions in patients treated with ozanimod.

Conclusions: In phase 3 trials, ozanimod treatment resulted in dose-dependent decreases in circulating IgA, IgG, and IgM levels in patients with RMS; however, the Ig levels were maintained within normal ranges. The decreases in Ig levels were associated with reduced ARR and fewer GdE lesions. These findings suggest that sequestration of B and T cells in lymphoid tissues by ozanimod does not severely diminish nor abolish circulating Ig levels.



210

Inverse relationship between plasma neurofilament light chain concentration and symbol digit modalities test scores in the Phase 3 SUNBEAM Trial of Ozanimod in relapsing multiple sclerosis

Sarah Harris¹, Comi Giancarlo², Bruce Cree³, Douglas L. Arnold⁴, Lawrence Steinman⁵, James Sheffield¹, Harry Southworth⁶, Rachel Maddux¹, Ludwig Kappos⁷, Jeffrey Cohen⁸

¹Bristol Myers Squibb, Princeton, United States; ²Vita-Salute San Raffaele University and Casa di Cura del Policlinico, Milan, Italy; ³University of California San Francisco, Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; ⁴McGill University, NeuroRx Research and Montréal Neurological Institute, Montreal, Canada; ⁵Stanford University Medical Center, Department of Neurology and Neurological Sciences, Beckman Center for Molecular Medicine, Stanford; ⁶Data Clarity Consulting Ltd., Stockport, United Kingdom; ⁷University Hospital and University of Basel, Basel, Switzerland, Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Departments of Head, Spine and Neuromedicine, Basel, Schweiz; ⁸Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, United States

Background: Cognitive dysfunction, including diminished cognitive processing speed (CPS), is a major source of impairment in patients with multiple sclerosis (MS). In the phase 3 SUNBEAM trial, the sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 5 modulator ozanimod reduced plasma neurofilament light chain concentration (pNfL, a marker of neurodegeneration) and improved CPS based on the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) compared with intramuscular interferon (IFN) β -1a.

Questions: This post hoc analysis evaluated relationships between pNfL concentration and SDMT scores at baseline and on ozanimod treatment in SUNBEAM.

Methods: In the double-blind, double-dummy SUNBEAM trial (NCT02294058), patients with relapsing MS were randomized to once-daily oral ozanimod 0.92 or 0.46 mg (equivalent to ozanimod HCl 1 or 0.5 mg) or weekly intramuscular IFN β -1a 30 μ g, continued for ≥ 12 months. pNfL (analyzed with Simoa technology) and SDMT (part of a secondary endpoint) were assessed at baseline and month 12. Relationships between pNfL and SDMT at baseline were evaluated with Kendall's τ correlation, and changes on treatment were evaluated with linear regression and treatment-stratified bootstrap sampling.

Results: SUNBEAM included 1346 participants (mean [SD] age 35.6 [9.3] y; time since symptom onset 7.0 [6.2] y; Expanded Disability Status Scale 2.6 [1.1]): 447 received ozanimod 0.92 mg, 451 ozanimod 0.46 mg, and 448 IFN β -1a. At baseline, median (IQR) pNfL was 14.7 (10.2, 23.3) pg/mL and SDMT score was 48.0 (38.0, 56.0); Kendall's correlation (95 % CI) between these variables was -0.10 (-0.14 to -0.06), indicating a slight negative association. Based on 1000 bootstrap samples, greater median percent reduction in pNfL was associated with greater mean SDMT change from baseline at month 12; both ozanimod doses were associated with greater median reductions in pNfL and mean improvements in SDMT than IFN β -1a, with 0.92 mg showing the greatest differences from IFN β -1a. There were no relationships noted between baseline pNfL or change from baseline at month 12 in pNfL and any specific SDMT category (worsened/stable/improved based on ≥ 4 -point change from baseline at month 12).

Conclusions: In this exploratory, post hoc analysis of the SUNBEAM trial, baseline pNfL correlated inversely with baseline SDMT. Ozanimod treatment decreased pNfL and improved SDMT to a greater extent than IFN β -1a. Future prospective analyses are warranted to determine the clinical utility of pNfL as a marker of CPS.

Long-term efficacy and safety, including COVID-19 infections, among Ozanimod-treated patients with relapsing multiple sclerosis in the DAYBREAK Open-Label Extension Trial

Bruce Cree¹, Krzysztof Selmaj², Lawrence Steinman³, Comi Giancarlo⁴, Amit Bar-Or⁵, Douglas L. Arnold⁶, Hans-Peter Hartung^{7,8,9,10}, Xavier Montalban¹¹, Eva Havrdova¹², James Sheffield¹³, Neil Minton¹³, Chun-Yen Cheng¹³, Diego Silva¹³, Ludwig Kappos¹⁴, Jeffrey Cohen¹⁵

¹University of California San Francisco, Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; ²University of Warmia and Mazury, Center for Neurology, Łódź, Poland and Collegium Medicum, Department of Neurology, Olsztyn, Poland; ³Stanford University Medical Center, Department of Neurology and Neurological Sciences, Beckman Center for Molecular Medicine, Stanford, United States; ⁴Vita-Salute San Raffaele University and Casa di Cura del Policlinico, Milan, Italy; ⁵University of Pennsylvania, Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics, and Department of Neurology, Perelman School of Medicine, Philadelphia, United States; ⁶McGill University, NeuroRx Research and Montréal Neurological Institute, Montreal, Canada; ⁷Heinrich-Heine University, Department of Neurology Medical Faculty, Düsseldorf, Deutschland; ⁸University of Sydney, Brain and Mind Centre, Sydney, Australia; ⁹Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ¹⁰Palacky University Olomouc, Department of Neurology, Olomouc, Czech Republic; ¹¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Department of Neurology-Neuroimmunology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Barcelona, Spain; ¹²Charles University, Department of Neurology and Center for Clinical Neuroscience, Prague, Czech Republic; ¹³Bristol Myers Squibb, Princeton, United States; ¹⁴University Hospital and University of Basel, Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience, Departments of Medicine, Clinical Research, Biomedicine, and Biomedical Engineering, Basel, Schweiz; ¹⁵Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, United States

Hintergrund: Four clinical trials of ozanimod, a sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 5 modulator approved in multiple countries for the treatment of adults with either relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) or moderately to severely active ulcerative colitis, were completed in patients with RMS. DAYBREAK is an ongoing open-label extension (OLE) study that enrolled patients from these parent trials.

Fragestellung: To report interim efficacy and safety data, including COVID-19 infections, during extended exposure to ozanimod among patients in the DAYBREAK OLE trial.

Methoden: Patients with RMS who completed a phase 1, 2, or 3 ozanimod parent trial were eligible to enroll in DAYBREAK (NCT02576717), where they received ozanimod 0.92 mg/d (equivalent to ozanimod HCl 1 mg). Safety outcomes (treatment-emergent adverse events [TEAEs]) and efficacy outcomes of annualized relapse rate (ARR) and adjusted mean numbers of new/enlarging T2 and gadolinium-enhancing (GdE) lesions on brain MRI (all calculated via negative binomial regression) were evaluated through 2 February 2021. MRI brain lesions were reported for patients who entered the OLE from an active-controlled phase 3 trial. COVID-19 cases occurring in DAYBREAK participants between 1 November 2019 through 10 May 2021 were identified based on reported adverse event preferred terms related to coronavirus infection or coronavirus test positive.

Ergebnisse: Of 2639 patients who were eligible from parent trials, 2494 patients enrolled in DAYBREAK. With a mean (range) ozanimod exposure of 46.8 (0.03–62.7) months (9725.6 patient-years) in the OLE, ozanimod demonstrated sustained efficacy with a low ARR (adjusted ARR 0.103 [95% CI, 0.086–0.123]). At OLE month 48, the adjusted mean numbers of new/enlarging T2 and GdE lesions relative to DAYBREAK baseline were low and similar across parent trial treatment groups (T2: 0.85–1.03; GdE: 0.06–0.12).

There were 2143 patients (85.9%) with TEAEs (which were similar in nature to those in the parent trials), 298 (11.9%) had a serious TEAE, and 75 (3.0%) discontinued treatment due to TEAEs. As of May 2021, 190/2181 (8.7%) patients reported confirmed (n=160) or suspected (n=30) COVID-19. One patient died from pulmonary embolism associated



with COVID-19; one died from suspected, serious COVID-19 pneumonia; and one died from a lung abscess following COVID-19. Most cases (n=176/190 [92.6%]) were non-serious. Ozanimod was continued without interruption in 119 patients (62.6%) with COVID-19, of whom 113 recovered without sequelae; no patients with COVID-19 permanently discontinued ozanimod.

Schlussfolgerungen: Interim data from DAYBREAK participants treated for up to 62.7 months are consistent with the established safety profile of ozanimod and show sustained control of disease activity. The benefit:risk profile of ozanimod remains unchanged with most COVID-19 infections being non-serious, and the majority resolving without treatment interruption.

216

Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis – a case series

Karen Dost-Kovalsky¹, Sandra Thiel¹, Andrea Ciplea¹, Ralf Gold¹, Kerstin Hellwig¹

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

Background: Information on pregnancy outcomes after cladribine (CLAD) exposure in women with multiple sclerosis (MS) is scarce and data to disease activity during pregnancy and postpartum is also lacking.

Objectives: To assess pregnancy outcomes and disease activity after CLAD treatment in women with MS.

Research Question: Do women who receive CLAD treatment before or in pregnancy, experience good disease control during pregnancy and post-partum, without rebound relapses and give birth to healthy children?

Methods: Pregnancies after CLAD treatment documented in the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry (DMSKW) are presented. Information on pregnancy outcomes and disease course was collected with a standardized questionnaire in regular telephone interviews during pregnancy and postpartum.

For descriptive analysis, this cohort was stratified to last cladribine intake:

- i. After last menstrual period (LMP),
- ii. Between LMP and 6 months prior to LMP and;
- iii. More than 6 months prior to LMP.

Relapse data, including EDSS values were verified by treating neurologists and negative pregnancy outcomes by the treating gynaecologist or paediatrician.

Results: 38 pregnancies in women with MS occurred after CLAD treatment, two with pregnancy exposure after LMP (median exposure duration 24 days; range 19 – 29), 15 with pregnancy exposure during the last 6 months prior to LMP (median number of days between CLAD stop and LMP 114,5 days; range 1 – 180) and 21 without pregnancy exposure (median number of days between CLAD stop and LMP 218 days; range 189 – 576). So far, 24 healthy babies and one elective abortion due to social indication were reported. Two (5.3 %) spontaneous abortions occurred and 11 pregnancies are ongoing (normal pregnancy course up to now) and one woman is lost to follow up.

One (4.2 %) major congenital malformation of an atrial septum defect and one (4.2 %) minor congenital malformation of a hemangioma were reported. Disease course was stable in most women. Only one (4.2 %) relapse occurred in 24 women with completed pregnancy follow-up and one (5.3 %) postpartum relapse in 19 women with at least 3 months postpartum follow up. Updated information will be presented at the time of the meeting.

Conclusion: The cohort showed excellent disease control during pregnancy and postpartum, without the phenomenon of rebound. Our data adds useful information on pregnancies with generally healthy newborns after CLAD treatment but is limited by the small sample size. It is important to counsel women to avoid pregnancies within 6 months after the last intake of CLAD and to use effective contraception.

Increased clinical benefit of ponesimod over teriflunomide in early disease subgroup compared with overall population

Allitia DiBernardo¹, Ibrahim Turkoz², Michael Kutch², Maria Ait Tihyaty¹

¹Janssen Research & Development, LLC, Global Medical Affairs, Titusville, NJ, United States; ²Janssen Research & Development, LLC, Clinical Biostatistics, Titusville, NJ, United States

Background: In OPTIMUM, a Phase III, randomized, double-blind study, ponesimod demonstrated superiority over teriflunomide on Annualized Relapse Rate (ARR) with Rate Ratio (RR)=0.695 [99 % CLs: 0.536, 0.902], number of Combined Unique Active Lesions (CUALs) with RR=0.444 [95 % CLs: 0.364, 0.542] and MS-fatigue with Mean Difference=-3.57 [95 % CLs: -5.83, -1.32]. It is well established that early treatment in Multiple sclerosis (MS) with higher-potency therapies improves long-term outcomes.

Objectives: The primary objective was to evaluate the differential benefit of ponesimod compared with teriflunomide in an early disease patient population.

Methods: Baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores in the OPTIMUM study were between 0-5.5. This subgroup analysis examined patients with EDSS ≤ 3 and/or who were treatment naïve. Treatment differences in these subgroups were compared with the overall population on ARR, CUALs and MS-fatigue.

Results: In the EDSS ≤ 3 subgroup, ponesimod reduced ARR by 47 %, RR=0.530 [99 % CLs: 0.372, 0.755] and MS-fatigue mean difference improved to -4.31 [95 % CLs: -6.99, -1.63] in favor of ponesimod. Treatment naïve patients also benefited from ponesimod compared with teriflunomide in terms of ARR and MS-fatigue. Changes in MS-fatigue in EDSS ≤ 3 and treatment naïve subgroup were further increased in favor of ponesimod, mean difference=-5.30 [95 % CLs: -8.25, -2.35]. Results of this subgroup analysis were consistent with the overall population on CUALs.

Conclusion: Ponesimod demonstrated increased clinical benefit as compared with teriflunomide in early disease subgroups and compared with the overall population. This subgroup analysis confirms the advantage of using ponesimod as an early high efficacy treatment.



218

METEOROID: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 study of Satralizumab in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)

Ilya Ayzenberg¹, Eoin P. Flanagan², Tania Kümpfel³, Romain Marignier⁴, Kazuo Fujihara⁵, Cheryl Hemingway⁶, Michael Levy⁷, Ivana Vodopivec⁸, Daniela Stokmaier⁹, Kristina Weber⁹, Friedemann Paul⁹

¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland; ²Department of Neurology and Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; ³Institute of Clinical Neuroimmunology, University Hospital, LMU Munich and Biomedical Center (BMC), Faculty of Medicine, LMU, Munich, Deutschland; ⁴Service de Neurologie, Sclérose en Plaques, Pathologies de la Myéline et Neuro-inflammation, Hôpital Neurologique P. Wertheimer, The University Hospital of Lyon, Lyon, France; ⁵Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, School of Medicine, Fukushima Medical University, Koriyama, Japan; ⁶Great Ormond Street Hospital for Children and Institute of Child Health, UCL, London, United Kingdom; ⁷Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States; ⁸F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ⁹Charité-Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

Background: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) is a rare, demyelinating autoimmune disease of the central nervous system. MOGAD may follow a relapsing disease course, particularly in adults and adolescents, with relapses often causing persistent neurological deficits and disability. There is a need for approved, long-term immunotherapies for MOGAD relapse prevention that are efficacious and safe; however, no prospective placebo-controlled trials have been performed.

Like neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), increasing evidence suggests a key role of interleukin-6 (IL-6) in MOGAD pathogenesis. Satralizumab, a monoclonal recycling antibody that targets the IL-6 receptor, significantly reduced relapse risk vs placebo with a favourable safety profile in patients with NMOSD in two pivotal phase 3 trials (SAkuraSky [NCT02028884] and SAkuraStar [NCT02073279]).

Goals: METEOROID (NCT05271409) is a randomized, double-blind (DB), placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of satralizumab as monotherapy or in addition to background IST(s) in adolescents and adults with MOGAD.

Methods: METEOROID will enroll approximately 152 participants from 10 countries globally. Eligible participants are aged ≥ 12 years, with a diagnosis of relapsing MOGAD (≥ 2 attacks in the 24 months prior to screening, consistent with optic neuritis, transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis, or other brain, brainstem, or cerebellar syndrome compatible with demyelination) confirmed by cell-based assay.

The study comprises an event-driven DB period, followed by an open-label extension (OLE) period. Participants will be randomized in a 1:1 ratio to receive either satralizumab or placebo as monotherapy or in addition to background IST(s), administered subcutaneously at Weeks 0, 2, 4 and every four weeks thereafter. Participants who continue to relapse despite ongoing treatment with azathioprine (AZA) or mycophenolate mofetil (MMF) at screening are permitted to maintain a stable dose of background AZA/MMF during the study. Participants receiving oral corticosteroids at screening may enter the trial, but steroids must be discontinued by Week 16.

Participants can enter the OLE and receive open-label satralizumab after completing the DB period, or if they experience an adjudicated relapse during the DB period.

Results: The primary endpoint is time to first MOGAD relapse in the DB period, adjudicated by an independent committee. Key secondary endpoints are annualized relapse rate, annualized rate of active lesions on MRI of the neuroaxis, proportion of participants receiving rescue therapy, and the annualized rate of all inpatient hospitalizations.

To evaluate the safety of satralizumab, the frequency, seriousness, and severity of adverse events will be investigated, as well as changes from baseline in targeted ECG, vital signs, laboratory parameters, physical examination, and body

weight. Exploratory endpoints include changes in disability (EDSS), quality of life (EQ-5D-5L, SF-36, SF-MPQ-2, VFQ-25), low contrast visual acuity, change in retinal layer thickness by optical coherence tomography, PK (satralizumab serum concentration at specified time points) and PD profile, and longitudinal biomarker assessments.

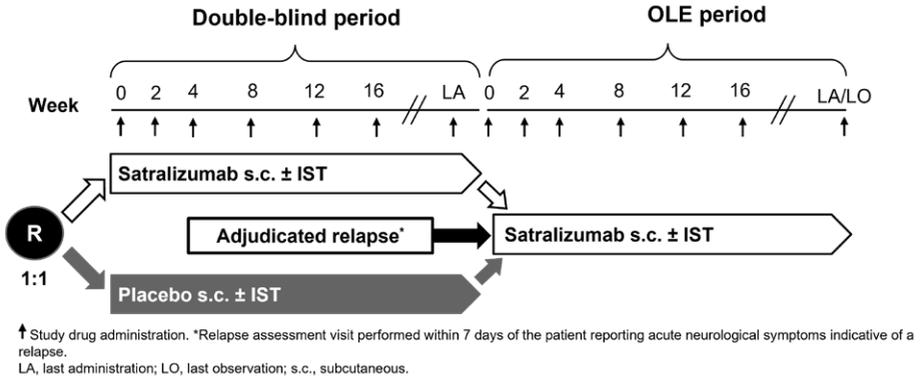


Figure 1. METEOROID Study Design

Conclusions: METEOROID is the first study of satralizumab in MOGAD, and will provide efficacy, safety, PK and PD data for satralizumab (as monotherapy or in combination with IST) in adolescents and adults with the disease.

224

Maddox-Rod-Test zur Detektion von Heterophorien bei Multipler Sklerose

Margit Weise¹, Jonas Graf², Tanja Guthoff², Marcia Gasis², Heike Link³, Sebastian Küchlin³, Wolf Lagrèze⁴, Sven Meuth², Orhan Aktas², Philipp Albrecht²

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland;

³Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Als häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) ist die Multiple Sklerose (MS), vor allem bei der klinischen Präsentation, dem Krankheitsverlauf und den paraklinischen Befunden, von einem heterogenen Erscheinungsbild geprägt. Während subklinische Netzhautveränderungen und das Fortschreiten der Degeneration der Netzhautschichten als klinische Charakterisierung bei Patienten und Patientinnen mit MS in Verbindung gebracht werden, ist die Bedeutung einer subklinischen okulomotorischen Beteiligung weniger gut untersucht. Eine frühere, unkontrollierte Studie und Fallberichte beschreiben, dass subtile Entzündungen und/ oder Degenerationen des ZNS und der Hirnnerven bei MS-Patienten und -Patientinnen zu Heterophorie führen kann. Die Relevanz dieser Ergebnisse bleibt jedoch unbekannt.

Ziele: Ziel dieser Studie ist die Evaluation des Maddox-Rod-Tests als Verfahren zur Detektion von größeren Heterophorien bei MS.

Fragestellung: Ist eine größere Heterophorie bei MS-Patienten und -Patientinnen häufiger als bei gesunden Kontrollen?

Methoden: In dieser monozentrischen Querschnittsstudie untersuchten wir die Heterophorie im Fern- und Nahbereich mittels alternierendem Cover-Test und Maddox-Rod-Test bei Patienten und Patientinnen mit MS im Vergleich zu alters-



gleichen gesunden Kontrollprobanden (HC). Unsere Probanden/ Patienten und Patientinnen wiesen als Einschlusskriterium, neben der MS-Diagnose gemäß den McDonald-Kriterien 2017 und einem Mindestalter von 18 Jahren, keine Diplopie oder Heterotropie sowie keine Komorbiditäten auf, die die Augenmotilität beeinträchtigen können. Die Heterophorie wurde in Prismen-Dioptrien (pdpt) quantifiziert. Probanden/ Patienten und Patientinnen mit einer Winkelgröße >2 Standardabweichungen vom Mittelwert der HC's wurden als größere Heterophorie identifiziert.

Ergebnisse: In unserer Kohorte mit 54 MS-Patienten und -Patientinnen (Durchschnittsalter 41.9 Jahre SD=11.8) wurde häufiger eine größere Heterophorie beobachtet als bei den 55 HC-Probanden (Durchschnittsalter 41.5 Jahre, SD=13.2). Bei mehr als einem Drittel der MS-Patienten und -Patientinnen war die Heterophorie mehr als 2 Standardabweichungen vom Mittelwert der HC's größer. Im Gegensatz war dies nur bei einem Zehntel der HC's der Fall. (bei Fernblick: MS 9 % gegenüber HC 6 %, $p=0.254$, Cramer's $V=0.079$; in der Nähe: MS 19 % gegenüber HC 5 %, $p=0.003$, Cramer's $V=0.202$; in Ferne und Nähe: MS 9 % gegenüber HC 0 %, $p=0.001$, Cramer's $V=0.221$).

Schlussfolgerungen: Größere Heterophorien könnten ein zusätzlicher Biomarker in der Charakterisierung von MS-Patienten und -Patientinnen sein. Diese sind mittels Maddox-Rod-Test gut zu quantifizieren. Wenn die Relevanz unserer Ergebnisse in einer größeren Studie bestätigt werden kann, könnte die Hinzunahme des Maddox-Rod-Tests die klinische Charakterisierung von MS-Patienten und -Patientinnen verbessern.

229

Impact of ozanimod treatment on cortical gray matter volume: up to 5 years' experience in phase 3 and extension trials

Chahin Pachai¹, James Sheffield¹, Xavier Montalban², Bruce Cree³, Ludwig Kappos⁴, Comi Giancarlo⁵, Hans-Peter Hartung^{6,7,8,9}, Chun-Yen Cheng¹, Diego Silva¹, Jeffrey Cohen¹⁰, Douglas L. Arnold¹¹

¹Bristol Myers Squibb, Princeton, United States; ²Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ³Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, United States; ⁴Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital and University of Basel, Basel, Schweiz; ⁵Vita-Salute San Raffaele University and Casa di Cura del Policlinico, Milan, Italy; ⁶Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, Australia; ⁸Medical University of Vienna, Vienna, Österreich; ⁹Palacky University Olomouc, Olomouc, Czech Republic; ¹⁰Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland Clinic, Cleveland, United States; ¹¹NeuroRx Research and Montréal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Background: Accelerated early cortical grey matter volume (CGMV) loss has been reported among patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) treated with interferon.

Questions: To describe the magnitude and duration of CGMV change associated with interferon and to assess the long-term impact of switching to ozanimod in RMS.

Methods: CGMV was quantified in phase 3 SUNBEAM (NCT02294058) and RADIANCE (NCT02047734) trials of ozanimod and an ongoing extension trial (DAYBREAK, NCT02576717). The 2 randomized, double-blind trials compared oral ozanimod 0.92 and 0.46 mg/day with intramuscular interferon 30 µg/week in adults with RMS. Completers were eligible for open-label ozanimod 0.92 mg/day in DAYBREAK. MRI was performed at months 6 (SUNBEAM), 12 (RADIANCE/SUNBEAM), and 24 (RADIANCE), then every 12 months (DAYBREAK). CGMV was analyzed through DAYBREAK month 36.

Results: The rate of CGMV loss was significantly (nominal $P<0.001$) greater with interferon than ozanimod 0.92 mg during the double-blind studies: least square mean percentage change from baseline was -0.67 % vs -0.02 % respectively at month 6 and -1.04 % vs -0.16 % at month 12 in SUNBEAM, and -0.80 % vs -0.13 % at month 12 and -1.26 % vs -0.53 % at month 24 in RADIANCE. Switching from interferon to ozanimod reversed CGMV loss in the first year of the extension study, during which CGMV increased by 0.07 % and 0.11 % from DAYBREAK baseline among patients who entered

from RADIANCE and SUNBEAM, respectively. Thereafter, annualized rates of CGMV loss in DAYBREAK were similar among participants who switched from interferon and those continuously treated with ozanimod. At months 24 and 36 of DAYBREAK, patients continuously treated with ozanimod lost less CGMV relative to RADIANCE/SUNBEAM baseline than did patients initially treated with interferon.

Conclusions: Switching from interferon to ozanimod contributed to reversal of CGMV loss. Earlier treatment with ozanimod led to less CGMV loss over 4–5 years supporting the benefit of early treatment with ozanimod.

270

Design of the non-interventional, multicenter, observational study to evaluate effectiveness and safety of Cladribine tablets in patients continuing treatment with cladribine tablets in year 5 – CLIP-5

Catharina Korsukewitz¹, Joachim Richter², Torsten Wagner², Beate Müller², Anita Posevitz-Fejfar²

¹University Hospital Münster, Münster, Deutschland; ²Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: In Germany, marketing authorization for cladribine tablets was achieved in 2017 and first patients reached the timepoint of completing 4 years after therapy start with cladribine tablets in September 2021. Thus, real world data of effectiveness and safety over 4 years is not yet available. Furthermore, along this line, no data is available about the reasons for treatment continuation with cladribine tablets in year 5 and its efficacy and safety outcomes. Depicted here is the design of this non-interventional study.

Goal: The study aims to collect data about effectiveness and safety of continued cladribine tablets treatment over 24 months and to evaluate clinical considerations for a decision of treatment continuation in year 5.

Methods: Study design: CLIP-5 is a non-interventional study (NIS) in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) who received full dosage of cladribine tablets according to SmPC in year 1 and 2 and ended year 4 after first ever intake of cladribine tablets and are continuing cladribine tablets therapy in year 5. Study size, timeline and cladribine tablet treatment: The sample size is determined based on the population in Germany consisting of patients, who will complete the treatment with cladribine tablets and fulfill prerequisites set for this study. The recruitment will end in October 2023. Approximately 50 patients (up to 80) are estimated to be included in this study to obtain 45 (up to 70) evaluable patients. During the 2-year observation period, patients will attend visits as per routine clinical practice, and data will be collected for the time points of visits at baseline, at the end of months: 6, 12, 18 and 24, after continuation of cladribine tablet therapy. Depending on the starting day of therapy continuation, patients will be followed up to the end of year 6 or year 7 after the first ever intake of cladribine tablet.

Conclusions: Real world data of effectiveness and safety over 4 years, the reasons for treatment continuation with cladribine tablets in year 5 and its outcome are not yet available. Therefore, this study will help to understand to which extent patients benefit from the therapy continuation.



280

Analysis of multiple sclerosis (MS) relapse following discontinuation of Ozanimod in DAYBREAK

Ralf Gold¹, Krzysztof Selmaj², Regina Berkovich³, James Sheffield⁴, Chun-Yen Cheng⁴, John Vaile⁴, Bruce Cree⁵

¹Neurologische Universitätsklinik, St. Josef Hospital, Bochum, Deutschland; ²Center for Neurology, Łódź, Poland and Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland; ³Medical Imaging Center of Southern California, Santa Monica, United States; ⁴Bristol Myers Squibb, Princeton, United States; ⁵Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, United States

Background: Patients discontinuing MS disease-modifying therapy (DMT) are at risk of disease reactivation. Rebound, severe return of disease activity and permanent disability, is a concern with some DMTs.

Questions: To characterize relapses following ozanimod discontinuation during DAYBREAK, including in a subset of patients who discontinued for family-planning purposes.

Methods: DAYBREAK (NCT02576717), a phase 3 open-label extension trial of ozanimod 0.92 mg/d, enrolled patients with relapsing MS who completed a phase 1–3 ozanimod trial. DAYBREAK began October 2015 and is ongoing (data cutoff: February 2021). Confirmed MS relapses after permanent ozanimod discontinuation were analyzed for severity and disability.

Results: Of 2494 enrolled patients, 439 (17.6 %) discontinued DAYBREAK; mean ozanimod exposure during DAYBREAK among those who discontinued was 25.6 months (standard deviation [SD], 14.7; range, 0.03–57.6 months). Of those 439, 10 (2.3 %) subsequently relapsed in the absence of a DMT (*Table, next page*).

Seventy-six (17.3 %) discontinued for family-planning purposes, of whom 6 (7.9 %) relapsed.

Overall, relapses generally occurred 49–76 days after discontinuation (median 54.5 days); none were severe or associated with severe sustained increase in disability. Seven patients (including all 6 who discontinued for family planning) fully recovered; 3 partially recovered.

Conclusions: A small number of patients, including those who discontinued for family-planning purposes, had confirmed relapse after ozanimod discontinuation. There was no evidence of disease rebound. All relapses were reported as mild or moderate, with most patients experiencing complete recovery.

| Follow-up duration, days^a | n/N (%) |
|--|---|
| ≤28 | 439/439 (100) |
| 29–60 | 295/439 (67.2) |
| 61–90 | 183/439 (41.7) |
| >90 | 102/439 (23.2) |
| Timing of relapse after ozanimod discontinuation, days | n/Number with follow-up (%) |
| 29–60 | 7/295 (2.4) |
| 61–90 | 2/183 (1.1) |
| >90 | 1 ^a /102 (1.0) |
| n/Number with posttreatment relapse (%) | |
| 29–60 | 7/10 (70) |
| 61–90 | 2/10 (20) |
| >90 | 1 ^b /10 (10) |
| Time since last dose to relapse | Days |
| Median (range) | 54.5 (34 ^c –141 ^b) |
| Mean (SD) | 64.1 (29.5) |
| Relapse severity^d | n/Number (%) |
| Mild | 5/10 (50) |
| Moderate | 5/10 (50) |
| Increase in Expanded Disability Status Scale during relapse, points | |
| Median (range) | 1 (0–2.5) |
| Mean (SD) | 1.05 (0.76) |
| Relapse recovery^e | n/Number (%) |
| Partial | 3/10 (30) |
| Complete | 7/10 (70) |
| Relapse duration | Days |
| Median (range) | 20 (6–51) |
| Mean (SD) | 22.4 (14.7) |
| Steroids used for posttreatment relapse, n | g^f |
| Switched to another DMT,^g n | 0 |

Table. Characteristics of Posttreatment Relapse After Discontinuing Ozanimod in DAYBREAK (n=10)

^aSafety follow-up increased from 28 to 75 to 90 days.

^bThe long outlier case (141 days) was associated with the patient not being able to return to the site after running out of study drug 4 months earlier due to travel restrictions during the COVID-19 pandemic.

^cIn the months prior to the stated discontinuation date, the patient with a relapse at 34 days postdiscontinuation had absolute lymphocyte count values suggesting inconsistent administration of ozanimod; thus, this patient may have discontinued earlier than stated.

^dPer investigator discretion.

^eBased on patient function 30 days after relapse start.

^fThree received steroids as inpatients.

^gPermitted >28 days of safety follow-up, per investigator discretion.



295

Hat die Wahl der Adsorptionssäule einen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit bei Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nach Immunadsorption?

Frédéric Zuhorn¹, Mariam Abu-Tair², Wolf-Rüdiger Schäbitz¹, Andreas Rogalewski¹

¹Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel, Universitätsklinik für Neurologie, Bielefeld, Deutschland; ²Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel, Abteilung für Nephrologie und Diabetologie, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund: Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist die schwerste akut oder subakut auftretende Neuropathie mit einer Inzidenz von 0,8-1,9/100.000 pro Jahr. Eine Indikation für intravenöse Immunglobuline oder eine extrakorporale Apherese (Plasmaaustausch, Immunadsorption) besteht bei mäßig schwerem bis schwerem Verlauf (unabhängige Gehstrecke <5 m, rasche Progression, deutliche respiratorische oder bulbäre Symptome) eines GBS nach maximaler Krankheitsdauer von 4 Wochen. Es besteht keine Evidenz für eine Überlegenheit eines der Verfahren. Bei der Immunadsorption lassen sich pathogene Substanzen spezifisch aus dem Blut entfernen, ohne dass eine Substitution von verlorenem Plasma durch z. B. Humanalbumin oder Fresh Frozen Plasma (Plasmaaustausch) notwendig ist.

Für die Immunadsorption stehen verschiedene Adsorptionssäulen zur Verfügung, die sich aufgrund ihrer Selektivität gegenüber bestimmten Immunglobulinklassen oder Epitopen sowie Regenerierbarkeit (regenerierbar versus nicht regenerierbar) unterscheiden. Das GBS tritt im Allgemeinen monophasisch auf, jedoch kommt es bei ca. 2-5 % zu Rezidiven mit Notwendigkeit einer erneuten Immuntherapie.

Ziele: Wir wollten untersuchen, ob die Art der Adsorptionssäule (regenerierbar versus nicht regenerierbar) zu einem Unterschied in der Notwendigkeit einer erneuten stationären Aufnahme mit spezifischer Immuntherapie (intravenöse Immunglobuline oder extrakorporale Apherese) führt.

Methoden: Wir analysierten retrospektiv alle Patienten und Patientinnen mit diagnostiziertem GBS der Jahre 2008 bis 2019 und durchgeführter Immunadsorption (N=92) in einem großen deutschen Maximalversorger-Klinikum. Es wurden demographische Daten, der Befund der Gangliosid-Antikörper, die Art der Adsorptionssäule (regenerierbar versus nicht regenerierbar) sowie Rezidive ausgewertet.

Ein Rezidiv wurde angenommen, wenn nach erfolgter Immunadsorption und stattgehabter Entlassung oder Verlegung in eine Rehabilitation eine erneute Aufnahme in unsere Klinik erfolgte und der erneute Beginn einer spezifischen Immuntherapie (intravenöse Immunglobuline oder extrakorporale Apherese) erforderlich war.

Ergebnisse: In unserer Kohorte (N=92) betrug der Altersdurchschnitt $55,7 \pm 16,1$ Jahre [17-83]. Es handelte sich um mehr Männer (N=54, 58,7 %) als Frauen (N=38, 41,3 %). Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug $24,1 \pm 14,4$ Tage [10-119 Tage]. 59,8 % der Patienten und Patientinnen wurden auf der Intensivstation oder IMC behandelt.

Bei 27 Patienten und Patientinnen (8 Frauen, 19 Männer) konnten Gangliosid-Antikörper nachgewiesen werden, 36 Patienten und Patientinnen waren ohne Antikörper-Nachweis (bei 29 Patienten und Patientinnen nicht untersucht). Bei Männern bestand ein Trend für einen höheren Anteil an positiven Antikörper-Befunden ($\chi^2=2,641$, $p=0,104$).

58 Patienten erhielten eine Therapie mit einer nicht regenerierbaren Säule (35 Männer, 60,3 %), 34 mit einer regenerierbaren Säule (19 Männer, 55,9 %). Es bestand kein Unterschied der Art der Adsorptionssäule in Abhängigkeit des Geschlechts ($\chi^2=0,176$, $p=0,675$).

Insgesamt traten nach unserer Definition 20 Rezidive auf (16 Männer, 80 %), wobei kein Unterschied nach Alter ($p=0,546$), der Art der Adsorptionssäule ($\chi^2=0,639$, $p=0,424$) oder dem Nachweis von Gangliosid-Antikörpern ($\chi^2=0,000$, $p=0,987$) bestand. Es bestand allerdings ein höherer Anteil an Männern mit Rezidiven als nach der Verteilung des Gesamtkollektivs zu erwarten gewesen wäre ($p=0,039$).

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigte bei kleiner Fallzahl keinen Unterschied in der Anzahl beobachteter Rezidive nach durchgeführter Immunadsorption in Abhängigkeit der verwendeten Adsorptionssäule (regenerierbar versus nicht regenerierbar). Passend zu den bekannten epidemiologischen Daten erlitten mehr Männer als Frauen ein GBS. Unsere

Ergebnisse ergaben eine etwas höhere Rate an Rezidiven unter Männern im Vergleich zu Frauen. In Bezug auf mögliche Geschlechter-spezifische Unterschiede sind weitere prospektive Untersuchungen unter genauer Definition eines Rezidivs erforderlich.

307

Immunological consequences of cladribine treatment in multiple sclerosis: A real-world study

Mariella Schmidt¹, Leoni Rolfes¹, Steffen Pfeuffer², Niklas Huntemann¹, Jelena Skuljec³, Derya Aslan³, Jana Hackert³, Kostanze Kleinschnitz², Tim Hagenacker³, Marc Pawlitzki¹, Tobias Ruck¹, Christoph Kleinschnitz³, Sven G. Meuth¹, Refik Pul³

¹Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ²LWL Clinics Muenster, Münster, Deutschland; ³Department of Neurology, University Medicine Essen, Essen, Germany/Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, University Hospital Essen, Essen, Deutschland

Background: Cladribine is a synthetic deoxyadenosine analogue approved for the treatment of highly active relapsing multiple sclerosis (RMS). Cladribine is considered to be a semi-selective immune-reconstitution therapy (IRT) that induces long-term remission following short course of treatment.

Aims: To evaluate the effect of cladribine on immune cell reduction and reconstitution during the first two years of treatment.

Methods: We evaluated our longitudinal, prospective, real-world cohort of 80 cladribine-treated RRMS patients from two tertiary centers in Germany. Laboratory testing was conducted monthly and included evaluation of cellular as well as soluble parameters. Laboratory outcomes were correlated with infectious adverse events (AEs) and clinical or paraclinical disease activity.

Results: Selective alterations in immune cell populations occurred following cladribine treatment, with the most marked effects observed in year two of treatment. Specifically, a rapid reduction in CD56⁺CD16⁺ natural killer cells (nadir: month 1 (year 1) and 14 (year 2); -37 and -41 from baseline) was followed by a greater reduction in CD19⁺ B cells (nadir: month 2 and 14; -81 and -82 %); a moderate effect on CD4⁺ (nadir: month 3 and 15; -48 and -61 %) and CD8⁺ T cells (nadir: month 5 and 18; -40 and -48 %). Despite the marked effect on B cells, immunoglobulin levels were unaffected.

There was no or minimal effect on thrombocytes and innate immune cells. Clinical and paraclinical disease activity was unrelated to the observed immune alterations. Lymphopenia was the most commonly observed AE (86.3 % of patients; grade III-IV lymphopenia: 38.8 %). The cumulative incidence of infections was 55 % with cladribine treatment, with 97 % of infections rated mild or moderate. In total, 19 herpes infections developed in 8 (10 %) cladribine-treated patients; all cases were dermatomal and 94.7 % of the herpetic infections occurred during a period of lymphopenia.

Conclusion: The immunophenotyping data obtained in our real-world setting are comparable to those demonstrated in pivotal clinical trials and provide further evidence that cladribine may represent a form of IRT. However, regarding the side-effect profile of cladribine, severe lymphopenia (exceeding grade II CTCAE) was more frequent, which may have prompted the development of herpes infections. Although likely underlying the clinical effect, the pronounced reduction and recovery dynamics of lymphocytes did not correlate with clinical and paraclinical measures of disease activity in the two-year follow-up period.



Concurrent CNS tumors and multiple sclerosis: retrospective single-centre cohort study and lessons for the clinical management

Yavor Yalachkov¹, Dilara Dabanli¹, Katharina Johanna Wenger², Marie-Therese Forster³, Joachim Steinbach⁴, Martin Voß⁴
¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurochirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Frankfurt, Dr. Senckenbergisches Institut für Neuroonkologie, Frankfurt am Main, Deutschland

Background: The concurrent presence of both central nervous system (CNS) tumors and multiple sclerosis (MS) poses various diagnostic and therapeutic pitfalls and makes the clinical management of such patients challenging.

Aim and Questions: To lay out the main characteristics of the affected population, we searched our clinical databases (2006- 2019) for patients with concurrent CNS tumors and MS and described their disease courses by characterizing the demographic and clinical variables of this exclusive cohort.

Furthermore, we evaluated the possible association between tumor therapies and subsequent MS disease activity. This is a particularly relevant question since disease-modifying therapies (DMT) with additional immunosuppressive or immunomodulatory effects can further aggravate an already compromised immune system.

On the other hand, ongoing MS disease activity without adequate DMT could result in rapidly accumulating neurological deficits that, combined with deficits related to CNS tumors, may severely limit the individual's quality of life and survival. Finally, we describe three representative cases as examples of the typical challenges in the clinical management of such patients.

Methods: In this retrospective, single-centre cohort study we searched our clinical databases (2006- 2019) for patients with concurrent CNS tumors and MS and described their disease courses. Age at diagnosis of the respective disease and probabilities for MS disease activity events (DAEs) with vs. without prior tumor-specific therapy were tested pairwise using t-test for dependent samples and exact binomial test.

Results: N = 16 patients with concurrent CNS tumors and MS were identified. MS diagnosis preceded the CNS oncological diagnosis by an average of 9 years ($p=0.004$). More disease activity events (DAEs, i.e., either clinical relapses or imaging findings suggestive on ongoing MS disease activity) occurred in patients without prior chemotherapy (83.3 %) than in patients with prior chemotherapy (16.7 %; $p=0.008$). This effect did not reach significance for patients with prior radiation therapy/radiosurgery (66.7 % vs. 33.3 %, $p=0.238$). Average intervals between each type of tumor therapy (chemotherapy and radiation therapy/radiosurgery) and the next DAE were almost identical (23.67 vs. 24.33 weeks). The average interval between DAEs and the last documented lymphopenia was 32.25 weeks. These intervals (i.e., approximately 6-8 months) after chemotherapy correspond to the time interval of treatment in e.g., some B-cell depleting therapies. Therefore, recurring DAEs in patients with preceding chemotherapy might be related to the repopulation of immune cells and the resulting reconstitution of the immune system.

Conclusions: This study describes the clinical and demographic features of patients with concurrent CNS tumors and MS and proposes practical approaches to their clinical management. Our findings suggest long-lasting effects of the chemotherapy on the immune system and imply that patients with concurrent MS and CNS tumors benefit from DMT only if they do not receive additional cytotoxic chemotherapy.

Vice versa, chemotherapy treatment might be associated with an unfavourable risk-benefit ratio of an additional DMT unless the patient has a highly active, very aggressive course of MS. In view of the lack of prospective trials, individual risk assessments should remain the foundation of the decision on MS treatment in concurrent CNS tumor diseases.

Real-world adherence and persistence of patients with MS treated with ocrelizumab over 3 years: CONFIDENCE interim analysis

Sven G. Meuth¹, Mathias Buttmann², Martin S. Weber³, Petra Dirks⁴, Julius Eggebrecht⁵, Stefanie Hieke-Schulz⁵, Jost Leemhuis⁵, Tjalf Ziemssen⁶

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

Background: Ocrelizumab has been approved in the EU for the treatment of relapsing MS (RMS) and primary progressive MS (PPMS) since 2018. Adherence and persistence to an effective disease-modifying therapy (DMT) is critical for achieving multiple sclerosis (MS) treatment goals.

Aim: Here, we present real-world adherence and persistence data of patients with RMS and PPMS treated with ocrelizumab over 3 years.

Methods: CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) is an ongoing, non-interventional, post-authorization safety study assessing patients in Germany with RMS or PPMS newly treated with ocrelizumab or other selected DMTs for up to 10 years. Persistence was assessed by time to treatment discontinuation, and patients without discontinuation were censored with their last recorded visit prior to the datacut (8 Oct 2021); adherence was assessed by median time between dosing intervals.

Results: Preliminary data show that 2023 patients with RMS and 473 patients with PPMS treated with ocrelizumab and ≥ 1 post-initiation assessment visit were analyzed. Average baseline EDSS scores (SD) were 3.14 (1.88) and 4.43 (1.60) for patients with RMS and PPMS, respectively.

Mean ocrelizumab exposure was 1.60 years for both MS phenotypes. The persistence rates for patients with RMS at one, two and three years were 95 %, 91 % and 89 %. Patients with PPMS had one-, two- and three-year persistence rates of 93 %, 88 % and 86 %. The median interval between doses was ~6 months for both MS phenotypes.

Conclusions: These preliminary data show that patients treated with ocrelizumab under real-world conditions demonstrated high treatment persistence over 3 years and adhered to the recommended 6-month treatment schedule.



326

The real-world safety and effectiveness of ocrelizumab in patients with primary progressive multiple sclerosis – a CONFIDENCE study interim analysis

Mathias Buttmann¹, Sven G. Meuth², Martin S. Weber³, Petra Dirks⁴, Julius Eggebrecht⁵, Stefanie Hieke-Schulz⁵, Jost Leemhuis⁵, Tjalf Ziemssen⁶

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

Introduction: As of October 2021, 225,000 patients with relapsing (RMS) or primary progressive multiple sclerosis (PPMS) around the world have initiated treatment with the CD20+ B-cell-targeting humanized monoclonal antibody ocrelizumab (OCR). Large, observational studies can add value to further assess the long-term safety profile and effectiveness of OCR in the real-world.

Objectives: To describe safety and effectiveness in patients with PPMS treated with OCR over a maximum observation time of 3.5 years in regular clinical practice.

Methods: CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) is an ongoing non-interventional, post-authorization safety study that is aiming to enroll 3,000 RMS and PPMS patients newly treated with OCR and 767 patients newly treated with other selected disease-modifying therapies in Germany, following them for up to 10 years. Safety was described in all patients with PPMS treated with OCR (SAS population).

Effectiveness was described in patients from the SAS with ≥ 1 post-initiation assessment visit (FAS), and was analyzed by mean change in Expanded Disability Status Scale (EDSS), 24-week confirmed disease progression (CDP) and Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications[®] (TSQM).

Results: As of 8 Oct 2021, 489 patients with PPMS were included in the SAS. Patients were a mean (standard deviation) 51.3 (10.0) years old and had 846.3 patient years (PY) of exposure, with a mean observation time of 1.72 (0.90) years. AEs occurred in 42.1% of patients (66.4 AEs/100 patient years [PY]) and SAEs occurred in 9.6% of patients (9.1 AEs/100 PY). As expected, AEs were most often classified as 'infection and infestation' (16.7 AEs/100 PY; 2.2 SAEs/100 PY). No new safety signals were observed in this analysis.

The FAS included 473 patients. The mean baseline age was 51.2 (9.9) years. Baseline EDSS was 4.43 (1.60), with a mean change of 0.34 (0.77) over 18 months. Over the same time period, 75.9% of patients were free of CDP. TSQM global satisfaction was a mean 66.2 (20.1) at baseline and 70.1 (20.0) at 18 months.

Conclusions: The majority of patients with PPMS treated with OCR in CONFIDENCE were over 50 years old and/or had significant disability at baseline (EDSS ≥ 4.0). Over 18 months of observation, most patients had a stable EDSS and approximately 76% were CDP free. No new or unexpected AEs were observed during this analysis.

The real-world safety and effectiveness of ocrelizumab in patients with relapsing multiple sclerosis – a CONFIDENCE study interim analysis

Martin S. Weber¹, Mathias Buttmann², Sven G. Meuth³, Petra Dirks⁴, Julius Eggebrecht⁵, Stefanie Hieke-Schulz⁵, Jost Leemhuis⁵, Tjalf Ziemssen⁶

¹Institute of Neuropathology, Department of Neurology, University Medicine Göttingen, Göttingen, Deutschland;

²Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim, Deutschland; ³Department of Neurology, University Clinic Düsseldorf,

Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁴F. Hoffmann – La Roche AG, Basel, Schweiz; ⁵Roche

Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁶Center of Clinical Neuroscience, Neurological Clinic, Carl Gustav Carus University Clinic, University of Technology, Dresden, Deutschland

Introduction: As of October 2021, 225,000 patients (pts) with relapsing (RMS) or primary progressive multiple sclerosis (PPMS) globally have initiated treatment with the CD20+ B-cell-targeting humanized monoclonal antibody ocrelizumab (OCR). Large, observational studies can add value to further assess the long-term safety profile and effectiveness of OCR in the real-world.

Objectives: To describe the safety of OCR treatment in pts with RMS over a maximum observation time of 3.5 years in clinical practice, and the effectiveness of OCR in RMS pts who were treatment naïve (TN) and those with prior MS-specific therapies (PMST).

Methods: CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) is an ongoing non-interventional, post-authorization safety study aiming to enroll 3,000 RMS and PPMS pts newly treated with OCR and 767 pts newly treated with other selected disease-modifying therapies in Germany, following them for up to 10 years. Safety was described in all pts with RMS treated with OCR (SAS population). Effectiveness was described in pts from the SAS with ≥ 1 post-initiation assessment visit (FAS), and was analyzed by the annual relapse rate (ARR), 24-week confirmed disease progression (CDP) and Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications[®] (TSQM).

Results: As of 8 Oct 2021, 2130 pts with RMS were included in the SAS with 3563 patient years (PY) of exposure and a mean (SD) observation time of 1.67 (0.95) years. The mean age was 41.3 years (11.4). Overall, 46.2 % of pts experienced an adverse event (AE) (89.8 AEs/100 PY; 10.4 serious AEs/100 PY). As expected, AEs were most often classified as 'infection and infestation' (24.7 AEs/100 PY; 2.3 serious AEs/100 PY). No new safety signals were observed.

The FAS included 2023 pts (TN, 350; 1 PMST, 494; 2 PMST, 484; ≥ 3 PMST, 695). From 0–12 months ARR in TN pts was 0.12 (0.46) and 0.26 (0.64) in pts with ≥ 3 PMST. From 12–24 months ARR in TN pts was 0.08 (0.40) and 0.15 (0.47) in pts with ≥ 3 PMST.

Over 24 months, 87.0 % of pts were CDP free. The rates were highest in TN pts (89.5 %) and lowest in pts with ≥ 3 PMST (85.6 %). The overall mean baseline TSQM global satisfaction score was 70.1 (20.0) at baseline and 75.8 (19.8) at 24 months.

Conclusions: Overall, ARR in pts with RMS remained low over 24 months of OCR treatment. Pts treated at an early line experienced numerically lower rates of relapses and CDP than pts with ≥ 3 PMST. No new or unexpected AE were observed during this analysis.



334

Long-term safety, tolerability and efficacy of Efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: Interim results of the ADAPT+ Study

James F Howard Jr¹, Vera Bril², Tuan Vu³, Chafic Karam⁴, Stojan Peric⁵, Jan L. De Bleecker⁶, Hiroyuki Murai⁷, Andreas Meisel⁸, Said Beydoun⁹, Mamatha Pasnoor¹⁰, Antonio Guglietta¹¹, Caroline T'joen¹², Kimiaki Utsugisawa¹³, Renato Mantegazza¹⁴

¹University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, United States; ²University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada;

³University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology, Tampa, Florida, United States; ⁴Penn Neuroscience Center - Neurosurgery, Philadelphia, United States; ⁵University Clinical Centre of Serbia, Beograd, Serbia;

⁶Ghent University Hospital, Gent, Belgium; ⁷International University of Health and Welfare, Otawara, Japan; ⁸NeuroCure

Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ⁹Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, United States; ¹⁰University of

Kansas School of Nursing, Kansas City, United States; ¹¹argenx, Ghent, Belgium; ¹²argenx, Gent, Belgium; ¹³Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan; ¹⁴Istituto Neurologico "Carlo Besta" | Fondazione IRCCS, Milano, Italy

Background: Efgartigimod is a human IgG1 antibody Fc-fragment that reduces pathogenic IgG autoantibody levels through neonatal Fc receptor blockade. Positive efficacy results have been reported in the phase 3 ADAPT study. Patients completing ADAPT were eligible to enroll in the 3-year open-label extension, ADAPT+.

Aims: To evaluate safety and efficacy of efgartigimod in patients with generalized Myasthenia Gravis enrolled in ADAPT+.

Methods: Efgartigimod (10 mg/kg IV) was administered in cycles of once-weekly infusions for 4 weeks, with subsequent cycles initiated based on clinical evaluation. MG Activities of Daily Living (MG-ADL) and Quantitative MG (QMG) scales assessed efficacy.

Results: Ninety percent of ADAPT patients (151/167) entered ADAPT+. As of February 2021, 106 anti-acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) positive and 33 AChR-Ab- patients had received ≥ 1 dose of efgartigimod (including 66 receiving placebo during ADAPT). Patients received a mean 5.1 cycles (20.5 infusions) over a median (range) study duration of 371 (50-586) days, resulting in 138 patient-years of total observation. The mean cycle duration (end of cycle to start of cycle +1 day) across cycles 1–10 was 68.3 days.

The most common adverse events were headache (22.3 %; 31/139), nasopharyngitis (10.8 %; 15/139), and diarrhea (8.6 %; 12/139), which were mostly mild or moderate. In cycle 1, a mean change (mean [SE]) of -5.1 (0.32) in MG-ADL and -4.8 (0.36) in QMG were observed, with similar results during each cycle (≤ 10 cycles). Repeated reductions in total IgG and AChR-Abs were observed across all cycles. The maximum mean total IgG reduction in cycle 1 was observed at week 3: 55.9 %, AChR-Ab seropositive patients; 60.3 %, AChR-Ab seronegative patients. Updated data analyses will be presented.

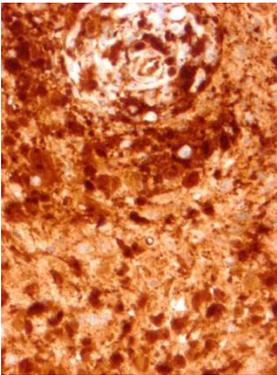
Conclusions: These analyses suggest long-term efgartigimod treatment results in consistent decrease in IgG antibodies and repeatable improvement in function and strength. The safety profile observed during long-term treatment with efgartigimod in ADAPT+ mirrored that seen during ADAPT, even while being conducted during the COVID-19 global pandemic.

Fallbericht zerebrale Histiozytose: Eine Architektin steht im Dunkeln

Insa Schiffmann^{1,2}, Charlotte Schubert^{1,2}, Jean-Francois Emile^{3,4}, Manuel A. Friese^{1,2}

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Kopf- und Neurozentrum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Hamburg, Deutschland; ³Hôpital Ambroise-Paré, Department für Pathologie, Boulogne-Billancourt, France; ⁴Universität Versailles, Versailles, France

Hintergrund: Histiozytosen sind seltene Erkrankungen, die durch Ansammlungen von dendritischen Zellen oder Makrophagen entstehen. Sie können in fünf Gruppen eingeteilt werden, von denen die Langerhans-Zell-Histiozytose am häufigsten vorkommt. Symptome und Schweregrad der Histiozytosen sind heterogen – sie reichen von einem rein kutanen, selbstlimitierenden Verlauf bis hin zu lebensbedrohlichen Erkrankungen mit multiplen Organmanifestationen. Pathophysiologisch sind Histiozytosen ebenfalls divers und sind zwischen entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen zu verorten. In den vergangenen Jahren konnten Mutationen im *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK)-Signalweg, welcher zu einer ligandenunabhängigen Zellproliferation und lokal destruierendem Wachstum führt, für einen Teil der Histiozytosen identifiziert werden. Diese Erkenntnis sorgt nicht nur für eine Neubewertung der Pathophysiologie der Histiozytosen, sie eröffnet auch neue, zielgerichtete Therapiemöglichkeiten.



Informationen zur Patientin, klinische und paraklinische Befunde sowie therapeutische Intervention: Wir berichten von einer 33-jährigen Architektin mit einer Hypophyseninsuffizienz sowie einem Diabetes insipidus. In der zerebralen Kernspintomographie zeigte sich initial eine kontrastmittelaufnehmende hypophysäre Raumforderung. Liquorchemisch konnten eine leichte Pleozytose sowie isolierte oligoklonale Banden nachgewiesen werden. In der neuropathologischen Aufarbeitung einer zerebralen Biopsie wurde zunächst eine granulomatöse Erkrankung vermutet, wobei differentialdiagnostisch eine Neurosarkoidose oder Histiozytose ohne genauere Zuordnung in eine der fünf Untergruppen in Frage kamen. Im Verlauf kam es trotz diverser Immun- sowie Chemotherapieversuche zu einer zunehmenden bitemporalen Hemianopsie sowie progredienten, kontrastmittelaufnehmenden zerebralen Läsionen. Nach einer erneuten, transsphenoidal gewonnenen Biopsie konnte mittels immunhistochemischer Färbungen der Nachweis von Histiocyten mit erhöhtem Signal für phosphoryliertes ERK (extracellular signal-regulated kinase) und damit einer Aktivierung des MAPK-Signalwegs nachgewiesen werden. Diese Erkenntnis führte schließlich zur Diagnose einer Histiozytose. Um den MAPK/ERK-Signalweg zu blockieren erfolgte eine zielgerichtete Therapie mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib, welche bemerkenswerterweise zu einer vollständigen Remission der zerebralen Raumforderungen sowie Kontrastmittelaufnahme führte.



Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Dieser Fallbericht ist ein Beispiel für eine seltene Genese einer hypophysären Raumforderung mit Hypophyseninsuffizienz und Gesichtsfeldeinschränkung. Er unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen neuropathologischen Untersuchung sowie das Potential immunhistopathologisch-gestützter personalisierter Therapien in der Neurologie.

341

Response to Coronavirus 2019 Vaccination in Patients Receiving Efgartigimod

James F Howard Jr¹, John W. Sleasman², Sophie Steeland³, Deborah Gelinaz³, Hans de Haard³, Jeffrey T. Guptill³, Antoine Azar⁴, Kevin Winthrop⁵

¹University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, North Carolina, United States; ²Duke University School of Medicine, Durham, United States; ³argenx, Ghent, Belgium; ⁴Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, United States; ⁵Oregon Health & Science University, Portland, United States

Background: Patients with generalized myasthenia gravis (gMG) have increased adverse outcome risk from respiratory infections, including COVID-19. Some gMG therapies increase the risk of infection and may attenuate immune responses to vaccines.

Goal: To investigate the effect of treatment with efgartigimod, a human IgG1 antibody Fc-fragment that reduces immunoglobulin G (IgG) levels including pathogenic IgG autoantibody through neonatal Fc receptor blockade, on humoral immune responses to COVID-19 vaccination.

Methods: In the ongoing, open-label ADAPT+ study in patients with gMG, efgartigimod (10 mg/kg IV) was administered in cycles of 4 weekly infusions, with subsequent cycles initiated based on clinical evaluation. Spike protein receptor-binding domain (S-RBD) specific IgG responses were measured from available samples in 18 patients with gMG who received COVID-19 vaccination before October 2021.

Results: Fifteen patients received mRNA vaccines (2-dose), 2 received adenoviral vector vaccines (1-dose), and 1 patient received unspecified vaccine. One patient did not receive concomitant efgartigimod and exhibited a 20-fold increase in S-RBD IgG titers (301.78 AU/mL). In patients vaccinated while receiving efgartigimod (n=17), mean S-RBD IgG levels increased from 72.29 AU/mL (range, <23.6[LLOQ]–331.08 AU/mL) to 756.09 AU/mL (range, <23.6–3347 AU/mL). Four patients, who also received concomitant immunosuppressive therapy, did not demonstrate appreciable increases in S-RBD titers. One COVID-19 case occurred 3 months post-vaccination in a patient not treated with efgartigimod.

Conclusions: COVID-19 immunization resulted in antigen-specific IgG responses in most patients receiving efgartigimod. Preliminary data suggest efgartigimod treatment does not preclude effective humoral immune response to COVID-19 vaccination. The impact of concomitant immunosuppression requires additional study.

Safety, efficacy, and pharmacokinetics of ARGX-117 in adults with multifocal motor neuropathy: A global, multicentre, placebo controlled phase 2 study (ARDA)

Jeffrey Allen¹, Mark Stettner², Eduardo Nobile-Orazio³, Stojan Peric⁴, Hans Katzberg⁵, Stéphanie Cadour⁶, Inge Van de Walle⁶, Iris Van Hoomissen⁶, Olivier Van de Steen⁶, W. Ludo van der Pol⁷

¹University of Minnesota, Department of Neurology, Minneapolis, United States; ²University Clinic of Neurology, Essen, Deutschland; ³Humanitas Research Hospital, Cascina Perseghetto, Italy; ⁴University Clinical Centre of Serbia, Beograd, Serbia; ⁵University of Toronto, Toronto, Canada; ⁶argenx, Ghent, Belgium; ⁷UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands

Background: Multifocal motor neuropathy (MMN) is a chronic, immune-mediated neuropathy characterized by progressive asymmetric weakness predominantly affecting the distal upper limbs. MMN is often associated with anti-GM1 IgM antibodies targeting the node of Ranvier and deemed to activate the classical complement pathway leading to subsequent damage to the axon. IVIg is the only proven effective therapy. ARGX-117 is a novel monoclonal antibody that inhibits complement factor 2 (C2).¹ Using an *in vitro* model for MMN, ARGX-117 was shown to block IgM-mediated classical pathway complement activation on both motor neurons and Schwann cells.²

Goal: This Phase 2, multicenter, randomized, placebo controlled, parallel-group study (ARDA, NCT05225675) will assess the safety, efficacy, PK, and PD of ARGX-117 in adults with MMN.

Methods: Forty-eight participants will be recruited and assigned to one of two dosing cohorts (24 participants each) and randomized 2:1 to receive either ARGX-117 or placebo. Key inclusion criteria include: diagnosis of probable or definite MMN per 2010 EFNS/PNS guidelines, stable IVIg regimen, and IVIg treatment dependency. The primary objective is safety based on adverse event monitoring and other safety assessments. Secondary objectives include assessment of efficacy measured as strength and functional disability, pharmacokinetics, pharmacodynamics (C2 and CH50), and immunogenicity of ARGX-117. After completing the 16-week treatment period, participants may enroll in an open-label extension study, or enter the safety follow-up period.

Conclusions: This ongoing phase 2 study will assess the safety and efficacy of ARGX-117 in participants with MMN and will direct future studies in this patient population.

References

1. Van de Walle I, Silence K, Budding K, et al. ARGX-117, a therapeutic complement inhibiting antibody targeting C2. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1420-1429.e7.
2. Budding K, Johansen LE, Van de Walle I, et al. Anti-C2 Antibody ARGX-117 Inhibits Complement in a Disease Model for Multifocal Motor Neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;9(1):e11107.



346

ADAPTsc: a phase 3, randomised, open-label, parallel-group, noninferiority study comparing subcutaneous injection of efgartigimod PH20 1000 mg with intravenous infusions of efgartigimod 10 mg/kg

Renato Mantegazza¹, Heinz Wiendl², George Li³, Temur Margania⁴, Kimiaki Utsugisawa⁵, Denis Korobko⁶, Marek Smilowski⁷, Andrzej Szczudlik⁸, Krzysztof Banaszekiewicz⁹, Li Liu¹⁰, Sophie Steeland¹⁰, Jan Noukens¹¹, Benjamin Van Hoorick¹⁰, Jana Podhorna¹⁰, James F. Howard, Jr¹²

¹Istituto Neurologico "Carlo Besta" | Fondazione IRCCS, Milano, Italy; ²Department of Neurology and Translational Neurology, University Clinic Münster, Münster, Deutschland; ³Medsol Clinical Research Center, Port Charlotte, United States; ⁴New Hospitals, Department of Neurology and Neurorehabilitation, Tbilisi, Georgia; ⁵Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan; ⁶Novosibirsk Regional Centre of MS and other AID of nervous system, Novosibirsk, Russian Federation; ⁷Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Katowice, Poland; ⁸Sp.z o.o. PERFECT, Szczecin, Poland; ⁹John Paul II Hospital, Kraków, Poland; ¹⁰argenx, Ghent, Belgium; ¹¹Curare Consulting BV, Etten-Leur, Netherlands; ¹²University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, United States

Background: Generalised myasthenia gravis (gMG) is a rare, chronic, immunoglobulin G (IgG) autoantibody (Ab)-mediated disease resulting in debilitating muscle weakness, fatigue and reduced quality of life. Efgartigimod is a human IgG1 antibody Fc-fragment that blocks the neonatal Fc receptor, thereby decreasing IgG recycling and reducing IgG Ab levels. In the phase 3 ADAPT study, treatment cycles of 4 weekly intravenous (IV) infusions of efgartigimod 10 mg/kg were well tolerated and efficacious in patients with gMG.

Goal: To allow for subcutaneous (SC) administration of efgartigimod, a co-formulation with recombinant human hyaluronidase PH20 (an enzyme used to increase the dispersion and absorption of SC co-administered substances) was developed. A dose of 1000 mg efgartigimod PH20 SC was predicted to achieve a pharmacodynamic (PD) effect comparable to 10 mg/kg efgartigimod IV.

Questions: ADAPTsc (NCT04735432) was a phase 3, randomised, open-label, parallel-group, noninferiority study comparing the PD, pharmacokinetic, efficacy, safety, tolerability, and immunogenicity of 4 weekly injections of efgartigimod PH20 SC 1000 mg with 4 weekly infusions of efgartigimod IV 10 mg/kg in patients with gMG.

Methods: The study population was the same as in ADAPT, being adults with a confirmed diagnosis of gMG, including those who are seropositive or seronegative for anti-acetylcholine receptor Abs (AChR-Ab). The primary endpoint was percent reduction from baseline in total IgG levels at Day 29, i.e. 7 days after the fourth IV or SC administration. The non-inferiority evaluation was based on percent reduction from baseline in total IgG levels at Day 29 using a noninferiority margin of 10.

Results: A total of 110 patients were randomised and treated. Overall, there was no major imbalance in patient demographics between the two arms. The maximum reduction in total IgG after the fourth weekly SC injection of 1000 mg efgartigimod PH20 or IV infusion 10 mg/kg will be presented.

Conclusions: The results of this study will show whether the reduction in total IgG with efgartigimod 1000 mg SC is noninferior to efgartigimod IV 10 mg/kg. Additional formulations of efgartigimod, which has demonstrated efficacy with IV infusion, would provide options for patients with gMG to select the administration route most appropriate for them.

Baseline characteristics of patients with myasthenia gravis enrolled in an expanded access program for Efgartigimod

Jan De Bleecker¹, Wolfgang N. Löscher², Christiane Schneider-Gold³, Jan Verschuuren⁴, Céline Tard⁵, Deborah Gelinaz⁶, Omar Rahman⁶, Erin Lambert⁶, Benjamin Van Hoorick⁶, Jon Beauchamp⁶, Renato Mantegazza⁷

¹University Hospital and St. Lucas General Hospital, Ghent, Belgium; ²Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ³Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ⁴Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Netherlands; ⁵Lille University Medical Center, Center of Reference of Neuromuscular Disorders, Lille, France; ⁶argenx, Ghent, Belgium; ⁷Istituto Neurologico "Carlo Besta" | Fondazione IRCCS, Milano, Italy

Background: Generalised myasthenia gravis (gMG) is a rare, immunoglobulin G (IgG) autoantibody (Ab)-mediated disease that results in disability and reduces patients' quality of life. Efgartigimod is a human IgG1 antibody Fc-fragment that blocks the neonatal Fc receptor, thereby decreasing IgG recycling and reducing IgG Ab levels. In the phase 3 ADAPT study, efgartigimod was well tolerated and efficacious in patients with gMG.

Goal: The ongoing, multinational, efgartigimod expanded access programme (EAP) addresses unmet needs for patients with gMG who have no alternative, effective treatment options and cannot enrol in an open or planned clinical trial. Patients with a documented IgG level of ≥ 4 g/L in the previous month are eligible.

Methods: Enrolment is ongoing in Austria, Belgium, France, Germany, Italy, the Netherlands and Spain, but has ceased in the USA following regulatory approval for patients with acetylcholine receptor Ab-positive (AChR-Ab+) gMG. The EAP is managed according to country-specific or individual protocols aligned to local clinical practice (US protocol: NCT04777734). Some countries also require patients to have a Total Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MGADL) score ≥ 5 at screening, with >50 % of the total score due to non-ocular symptoms. Enrolled patients receive intravenous efgartigimod 10 mg/kg according to fixed or flexible treatment cycles.

Results: As of 3 March 2022, 38 patients were enrolled. Most were female (n=23) and aged between 45–64 years (n=15). Twenty-seven patients are AChR-Ab+, 8 are seronegative and 3 are muscle-specific tyrosine kinase Ab-positive. Median time since diagnosis was 4 years. Thirty-four patients had IgG levels >6 g/L. Most patients are Myasthenia Gravis Foundation of America class III severity (n=18; n=10 class II, n=8 class IV).

Previous or current treatments (≥ 10 patients): steroids (n=35), pyridostigmine (n=28), intravenous immunoglobulin (n=28), azathioprine (n=26), plasma exchange (n=17), mycophenolate mofetil (n=13), rituximab (n=10) and eculizumab (n=10). In the 12 months prior to screening, 23 patients experienced MG crisis and/or were hospitalised owing to gMG. Additionally, 24 % of patients had a history of thymectomy and 57 % had ≥ 2 comorbidities.

Conclusions: The EAP addresses an unmet need for patients lacking an effective management strategy for their gMG and provides insights into the characteristics and treatment of patients with this rare disease.



350

Baseline characteristics of the SDMT PRO population reveal early cognitive changes in multiple sclerosis patients

Iris-Katharina Penner^{1,2}, Martin Mayr³, Michael Lang^{3,4}, Yekta Kus⁵, Veronika Eva Winkelmann⁵, Herbert Schreiber⁴

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

Background: Since cognitive changes may occur early in multiple sclerosis (MS) regular assessment of the cognitive status is recommended (Kalb et.al. 2018). The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is a validated, sensitive, widely used test to detect changes in cognitive processing speed and working memory and is part of BICAMS, the most widely used screening battery for neuropsychological deficits in multiple sclerosis (MS) worldwide. A clinically meaningful change is defined as a 4-points or 8 -points difference in SDMT raw score (Weinstock et.al 2021) or a 10 % difference with respect to pretest values (Benedict et.al. 2017).

The second essential part is the Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVM-T-R). The combination of these two tests proved superior to the single application of the SDMT and showed the best agreement with the overall BICAMS score (Bätge et al. 2019). Whether and to which extent a clinically meaningful change in SDMT and BVM-T-R translate into a relevant change in the quality of life or in psychosocial functioning of the patient has not been thoroughly investigated so far.

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

Methods: Approximately 130 ambulatory RRMS and SPMS patients have been enrolled in the project to date and recruitment will close in June 2022. Patients' neuropsychological performance on SDMT and BVM-T-R will be assessed at baseline (T0), at 12 (T12) and 24 months (T24) follow-up, along with behavioral data collected from digitized Patient-reported outcomes (PROs), e.g. the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) by the PatientConceptApp at the respective time points.

In addition, each of the PRO dimensions (vocational status, fatigue, mood, cognition) will be continuously monitored throughout the study via the app by means of short ratings based on Visual Analog Scales (VAS). Patients will be stratified in subgroups according to cognitive test performance over time.

Results: Baseline characteristics from the whole SDMT-PRO study population will be shown as well as 12 months follow-up data for approximately 30 patients. First interim analysis from the baseline characteristics (Penner et. al 2021, Poster presentation at DGN 2021) showed that approximately half of the enrolled study population had clinically significant reduced or borderline SDMT values (47 %), while most patients (80.4 %) had normal BVM-T-R values. Additionally, patients had a strong disease burden based on FSMC values.

Conclusions: Continuous evaluation of SDMT changes as well as monitoring of domains relevant for daily living and psychosocial functioning can reveal the impact multiple sclerosis has on the daily life on patients.

Different measures of disease activity in comparably mildly affected multiple sclerosis patients under first-line therapies

Lars Masannek^{1,2}, Leoni Rolfes¹, Liesa Regner-Nelke¹, Alice Willison¹, Saskia Räuber¹, Falk Steffen³, Stefan Bittner³, Frauke Zipp³, Philipp Albrecht¹, Tobias Ruck¹, Hans-Peter Hartung¹, Sven Günther Meuth¹, Marc Günther Pawlitzki¹
¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Hasso-Plattner-Institut (HPI), Potsdam, Deutschland; ³Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Focus Program Translational Neuroscience (FTN) and Immunotherapy (FZI), Rhine Main Neuroscience Network (rmn2), Mainz, Deutschland

Background: The now available range of disease-modifying treatments (DMTs) for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) has placed more importance on the accurate monitoring of disease progression for timely and appropriate treatment decisions. However, measuring ongoing disease activity, particularly in mildly affected RRMS patients treated with first-line DMTs, is challenging, since silent disease progression is documented to occur.

Aims: In order to optimize the assessment of disease progression, this study aims to investigate several established and new composite measures for monitoring disease activity and their potential relation to the biomarker serum neurofilament light chain (NfL) in a clearly defined early RRMS patient cohort with a mild disease course.

Research Question: How frequently do different established and new composite measures for disease activity occur in a cohort of mildly affected RRMS patients? How do such measures relate to the biomarker NfL?

Methods: From a total of 301 RRMS patients, a clearly defined subset of 46 patients being treated with a continuous first-line therapy was analysed for loss of no evidence of disease activity (lo-NEDA-3) status and the two confirmed disability accumulation (CDA)-based measures, relapse-associated worsening (RAW) and progression independent of relapse activity (PIRA), up to seven years after treatment initialisation. Kaplan-Meier estimates were used for time-to-event analysis. Additionally, a Cox regression model was used to analyse the effect of NfL levels on outcome measures in this cohort.

Results: In this mildly affected cohort, both lo-NEDA-3 and PIRA frequently occurred over a median observational period of 67.2 months and were observed in 39 (84.8%) and 23 (50.0%) patients, respectively. Additionally, 12 out of 26 PIRA manifestations (46.2%) were observed without a corresponding lo-NEDA-3 status. Jointly, either PIRA or lo-NEDA-3 showed disease activity in all patients followed-up for at least the median duration (67.2 months).

Regarding sub-components, radiological progression dominated lo-NEDA-3 and was observed 125 times in the cohort. In contrast, the contribution of each sub-component to PIRA was more balanced. NfL values demonstrated a weak association with the occurrence of RAW; however, no relation was observed for the other disease monitoring measures.

Conclusion: The complementary use of different measures of disease progression helps to illustrate the nuanced representations of disease activity in mildly affected early RRMS patients being treated with continuous first-line therapy.



364

Myasthenia-like Myopathy/Myositis complicating checkpoint inhibition by Pembrolizumab in advanced stage cancer therapy

Lisa Marie Baquet¹, Shouk Katab¹, Annette Müller², Livia Tveici¹, Johannes C. Wöhrle¹

¹Katholisches Klinikum Koblenz-Montabaur (Brüderhaus Koblenz), Neurologie, Koblenz, Deutschland; ²Katholisches Klinikum Koblenz-Montabaur (Marienhof Koblenz), Onkologische Tagesklinik, Koblenz, Deutschland

Introduction: The humanized monoclonal anti-PD1 (programmed cell death protein 1) antibody Pembrolizumab is an immune-checkpoint inhibitor that activates effector T-cells by blocking the transmembrane PD1-receptor on activated T-cells. PD1 can no longer bind its ligands PDL1 and PDL2 on tumor cells, which would usually lead to tolerance of the malignant cells. Through this pathway Pembrolizumab enables a better recognition and elimination of cancer cells. Concomitantly, there comes a tendency to autoimmunity. We describe two patients in whom a myasthenia-like myopathy with external ophthalmoparesis and paresis of peripheral muscles occurred.

Case presentations:

Patient 1: A 83-year-old woman with a metastasized non-small cell lung cancer (adenocarcinoma; TNM UICC pT4 cN2-3, cM1a (stage IVa). EGFR, ALK, BRAF, ROS1 negative; G 12 KRAS mutation; P53 mutation) diagnosed in July 2021 presented herself to the neurology department with a bilateral ptosis (accentuated on the right), horizontal more than vertical gaze palsy and paresis of neck extension combined with myalgia, that appeared after the second cycle of Pembrolizumab. Serum creatin kinase (CK) was elevated to 562 U/l (upper limit of normal 145 U/l). Antibodies against acetylcholine receptor (AChR), muscle specific tyrosine kinase (MuSK) and voltage gated calcium channels (VGCA) were negative as well as a diagnostic test panel of myositis autoantibodies.

Nerve conduction testing with repetitive stimulation did neither show decrement nor increment of compound muscle action potentials. Electromyography of the right M. orbicularis oculi and sternocleidomastoid muscle revealed mild myopathic changes of the motor unit potentials. Echocardiography was normal.

Patient 2: A 68-year-old man with a metastasized non-small cell lung cancer (adenocarcinoma; TNM UICC 8: c2T3, c2N1, cM1b (adr dex), Stage IVA) diagnosed in November 2021 presented to the neurology department with bilateral ptosis, abducens nerve palsy, diplopia and no paresis of the extremities appearing 4 days before the third cycle of Pembrolizumab. The serum CK was elevated (774 U/l). AChR-antibodies and MuSK-antibodies were negative. Repetitive nerve stimulation and electromyography (M. deltoideus, M. sternocleidomastoideus, M. tibialis anterior) were normal. There were no signs of a cardiomyopathy.

In both patients, we diagnosed a Pembrolizumab-induced myasthenia like myositis/myopathy while a true myasthenia gravis pseudoparalytica could not be confirmed by electrophysiological tests, autoantibody screen and a trial of pyridostigmine treatment.

However, when a high-dose intravenous steroid pulse therapy (Prednisolone 500 mg/d for 5 days in Patient 1, for 3 days in Patient 2) was initiated, followed by an oral Prednisolone scheme of 1 mg/kg body weight with further tapering, symptoms started to improve in both patients. Further changes and possible reoccurrence of symptoms with reexposure to Pembrolizumab are still under observation and will be reported in the poster.

Conclusion: Checkpoint inhibition with the anti-PD1 antibody Pembrolizumab is a new potent option in cancer treatment. One has to be aware of the autoimmune induced adverse event of myopathy/myositis especially when patients present with paresis of extraocular muscles, mimicking myasthenia gravis. Corticosteroids like Prednisolone treatment can improve symptoms, however further anti-tumour therapy is still open to debate.

Patient-reported outcome parameters can support estimating and predicting disability progression in multiple sclerosis

Ahmed Abdelhak^{1,2}, Markus Krumbholz³, Makhbule Senel¹, Joachim Havla⁴, Uwe K. Zettl⁵, Ingo Kleiter⁶, Muna-Miriam Hoshi⁶, Thomas Skripuletz⁷, Alexander Stahmann⁸, André Huss¹, Kai Antweiler⁹, Stefan Gingele⁷, Markus Kowarik³, Charlotte Selge⁹, Sandra Hengstebeck¹⁰, Tim Friede⁹, Albert Christian Ludolph¹, James Overell¹¹, Harold Koendgen¹¹, Susanne Clinch¹¹, Qing Wang¹¹, Ulf Ziemann³, Stephen Hauser², Tania Kümpfel⁴, Ari Green², Hayrettin Tumanli¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; ²UCSF Medical Center at Mission Bay, San Francisco, United States; ³Uniklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁴LMU Klinikum Großhadern, München, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ⁶Marianne-Strauss-Klinik, Berg, Deutschland; ⁷Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁸MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, Hannover, Deutschland; ⁹Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ¹⁰Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, Schwendi, Deutschland; ¹¹Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz

Background: Accurate detection of disability progression is a significant unmet need in people with progressive multiple sclerosis (PwPMS). Government and health agencies have deemed the use of patient-reported outcomes measures (PROMs) in clinical practice and clinical trials a major strategic priority. Nevertheless, data documenting the clinical utility of PROMs in neurological diseases is scarce.

Objective: To evaluate whether the assessment of PROMs contributes to detection and prediction of disability progression in PMS independent of relapse activity.

Question: Can the assessment of patient-reported outcome measures (PROMs) provide patient-centered means to detect and predict disability accumulation in progressive multiple sclerosis (PMS)?

Methods: EMerging blood BIOMarkers in PROgressive Multiple Sclerosis (EmBioProMS) investigated PROMs (Beck depression inventory-II (BDI-II), multiple sclerosis impact scale-29 (MSIS-29), fatigue scale for motor and cognition (FSMC)) in PwPMS (primary and secondary PMS). PROMs were evaluated at inclusion and compared between participants with retrospective evidence of disability progression (EDP), persistent over at least 24-weeks in the last two years, and those with no evidence of disability progression (NEDP). In an independent cohort of placebo participants of the phase III ORATORIO trial in PPMS, the diagnostic and prognostic value of another PROMs score (36-Item Short Form Survey [SF-36]) regarding 12-weeks confirmed EDP was evaluated.

Results: Participants in EmBioProMS with retrospective EDP in the two years prior to inclusion (114/185 [61.6%]) had worse BDI-II, MSIS-29, and FSMC scores at baseline compared to PwPMS with NEDP. PwPMS with any of the included PROMs above the 90th percentile had an odds ratio of 3.8 ($P=0.007$) for having EDP in the last two years.

In the placebo arm of ORATORIO ($n=137$), the physical component score (PCS) of SF-36 at week 120 was worse, compared to baseline, in cases who experienced EDP over the preceding trial period ($P=0.007$). Worse PCS at baseline was associated with higher hazard ratios of disability accumulation over the subsequent 120 weeks (HR: 2.01 [30th-], 2.11 [20th-], and 2.8 [10th percentile], $P=0.007$, 0.012 and 0.005, respectively).

Conclusion: PROMs could provide a practical, cost-efficient, and remotely accessible subsidiary tool to assess and predict disability progression in chronic neurological conditions like PMS through standardized, structured, and quantifiable patient feedback.



373

Akute Disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) bei 33-jähriger Patientin nach Sars-CoV-2 Boosterimpfung

Yannick Keck¹, Peter Michels¹, Till Illies², Joachim Röther¹

¹Asklepios Klinik Altona, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Asklepios Klinik Altona, Neuroradiologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Akute Demyelinisierende/Disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist eine überwiegend in der Kindheit auftretende, monophasisch verlaufende, seltene entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche als postinfektiöse oder postvaksinale Komplikation und spontan auftreten kann.

Ziele: Darstellung eines Krankheitsverlaufs nach kurz zuvor erfolgter Booster-Impfung gegen Sars-CoV-2, um für das Krankheitsbild als mögliche seltene postvaksinale Komplikation zu sensibilisieren

Fragstellung: Die ADEM als seltene postvaksinale Komplikation ist bekannt. Aufgrund der erst kürzlich entwickelten Impfstoffe gegen Sars-CoV-2 existieren nur wenige Fallberichte einer ADEM als Komplikation einer solchen Impfung.

Methoden: Fallbericht

Ergebnisse: Eine 33-jährige Frau ohne neurologische Vorerkrankungen, welche zehn Tage zuvor die Booster-Impfung gegen Sars-CoV-2 (Impfstoff Comirnaty von BioN-Tech/Pfizer) erhielt, stellte sich initial aufgrund einer seit dem Vortag bestehenden leichtgradigen Aphasie und Kopfschmerzen vor. Ursächlich für die Symptomatik zeigte sich eine solitäre entzündliche tumefaktive Kontrastmittel (KM) - aufnehmende Läsion im linken periventrikulären Marklager. Bei gering ausgeprägter und zunächst spontan rückläufiger Symptomatik erfolgte keine immunsuppressive Therapie.

Zwei Wochen nach Entlassung stellte sich die Patientin erneut vor mit einer wenige Tage zuvor aufgetretenen progredienten spinalen Symptomatik mit sensiblem Niveau auf Höhe C2 links und Th11 rechts. Im MRT zeigten sich eine Größenprogredienz der Läsion im linken periventrikulären Marklager, zwei neue KM-aufnehmende spinale Läsionen auf Höhe C1 und C2/3 sowie eine neue KM-aufnehmende Läsion rechts zerebellär. Unter fünftägiger i.v. Hochdosis-Cortisontherapie war die Symptomatik progredient, nach fünfmaliger Plasmapherese größtenteils rückläufig. In einem erneuten MRT nach Abschluss der Plasmapheresen waren der periventrikuläre Herd sowie die spinalen Herde bzgl. Größe und KM-Aufnahme deutlich rückläufig, der zerebelläre Herd war nicht mehr eindeutig erkennbar, neue Läsionen zeigten sich nicht.

Im Liquor zeigte sich initial eine lymphozytäre Pleozytose (108 Zellen/ μ l) mit Nachweis von 10 oligoklonalen IgG-Banden sowie einer intrathekalen IgG-Synthese, welche zunächst spontan und im Verlauf unter Therapie rückläufig war. MOG-Antikörper waren ebenso wie Aquaporin-4-Antikörper nicht nachweisbar. Hinweise auf eine erregerbedingte Erkrankung oder auf eine systemische Autoimmunerkrankung mit ZNS-Beteiligung bestanden nicht.

Trotz der zweimaligen Vorstellung werteten wir den Erkrankungsverlauf als monophasisch im Rahmen einer ADEM, insb. aufgrund der deutlichen Befundbesserung im letzten MRT und fehlender konkurrierender Ursachen, wobei weitere Verlaufskontrollen zum Ausschluss weiterer klinischer und/oder MRT-Aktivität nötig sind. Es wurden bereits mehrere Fallbeispiele für das Auftreten einer ADEM sowohl nach COVID-19-Erkrankung als auch nach Impfung gegen Sars-CoV-19 publiziert. Ein Zusammenhang mit der vorangegangenen Booster-Impfung in diesem Fallbeispiel ist möglich.

Schlussfolgerungen: Bei Auftreten entzündlicher Läsionen im zentralen Nervensystem in zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung gegen Sars-CoV-2 sollte auch bei erwachsenen Patientinnen und Patienten an eine ADEM gedacht werden.

Cladribine treatment improves cortical network functionality in a mouse model of autoimmune encephalomyelitis

Leoni Rolfes¹, Christina B. Schroeter¹, Sophie Gothan², Venu Narayanan², Steffen Pfeuffer³, Tobias Ruck¹, Thomas Müntefering¹, Thomas Budde⁴, Manuela Cerina², Sven G. Meuth¹

¹Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ²Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University of Münster, Münster, Deutschland; ³LWL Clinics Münster, Münster, Deutschland; ⁴Institute of Physiology I, University of Münster, Münster, Deutschland

Background: Cladribine is a synthetic purine analogue that leads to inhibition of DNA synthesis and repair and disruption of cellular proliferation in actively dividing lymphocytes and is approved for the treatment of multiple sclerosis (MS). Cladribine can cross the blood-brain barrier, suggesting a potential effect on central nervous system (CNS) resident cells.

Aims: Here, we explored compartment-specific immunosuppressive as well as potential direct neuroprotective effects of oral cladribine treatment in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice.

Methods: In the current study, we compare immune-cell frequencies and phenotypes in the periphery and CNS of EAE mice with distinct grey and white matter lesions (combined active and focal EAE) either orally treated with cladribine or vehicle, using flow cytometry. To evaluate potential direct neuroprotective effects, we assessed the integrity of the primary auditory cortex neuronal network by studying neuronal activity and spontaneous synaptic activity with electrophysiological techniques *ex vivo*.

Results: Oral cladribine treatment significantly attenuated clinical deficits in EAE mice. *Ex vivo* flow cytometry showed that cladribine administration led to peripheral immune cell depletion in a compartment-specific manner and reduced immune cell infiltration into the CNS. Histological evaluations revealed no significant differences for inflammatory lesion load following cladribine treatment compared to vehicle control.

Single cell electrophysiology in acute brain slices were performed and showed an impact of cladribine treatment on intrinsic cellular firing patterns and spontaneous synaptic transmission in neurons of the primary auditory cortex. Here, cladribine administration *in vivo* induced partial restore of cortical neuronal network function, reducing action potential firing. In addition, cladribine reversed EAE-associated enhancement of the number of excitatory postsynaptic currents. Both, the effect on immune cells and neuronal activity were transient.

Conclusion: Our results indicate that cladribine exerts a neuroprotective effect after crossing the blood-brain barrier independently of its peripheral immunosuppressant action.



Reduzierte trigeminale Nervenfaserdichte bei Patienten und Patientinnen mit Neuro-Sjögren

Tabea Seeliger¹, Marten Gehlhaar², Irene Oluwatoba-Popoola², Franz Felix Konen¹, Melanie Haar², Emília Doničová², Marija Wachsmann², Amelie Pielen², Stefan Gingele¹, Nils Kristian Prenzler³, Diana Ernst⁴, Torsten Witte¹, Carsten Framme², Anna Bajor², Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Augenheilkunde, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Patienten und Patientinnen mit Sjögren Syndrom und begleitender Neuropathie (Neuro-Sjögren) können schwere Krankheitsverläufe entwickeln, die potenziell gut auf immunsuppressive Therapien ansprechen. Bei Patienten und Patientinnen mit einer im Rahmen des Sjögren Syndroms immunvermittelten Polyneuropathie (Neuro-Sjögren) traten im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) häufiger Hirnnervenbeteiligungen auf. Allerdings wurde die Beteiligung von Hirnnerven bei Patienten und Patientinnen mit Sjögren Syndrom bislang oft retrospektiv oder anamnestisch erfasst, was für eine sichere Charakterisierung unzureichend ist. Dies ist insbesondere wichtig, da auch die Beeinträchtigung anderer Hirnnerven lange subklinisch verlaufen kann.

Ziele: Charakterisierung der trigeminalen Nervenfasereigenschaften bei Neuro-Sjögren mittels konfokaler cornealer in-vivo Mikroskopie.

Fragestellung: Unterscheiden sich die trigeminalen Fasereigenschaften zwischen Patienten und Patientinnen mit einer immunvermittelten Neuropathie bei Sjögren Syndrom und CIDP und ist die in-vivo-Mikroskopie der Cornea zur Unterscheidung beider Entitäten hilfreich?

Methoden: Prospektiv wurden 26 Patienten und Patientinnen mit Neuro-Sjögren (medianes Alter 64 Jahre, Geschlecht weiblich in 58 %) und 29 Patienten und Patientinnen mit CIDP ohne Nachweis eines Sjögren Syndroms eingeschlossen (medianes Alter 67 Jahre, Geschlecht weiblich in 21 %). Zusätzlich wurden zum Methodenabgleich 6 gesunde Kontrollprobanden (medianes Alter 61 Jahre, Geschlecht weiblich in 83 %) untersucht. Die trigeminalen Nervenfasereigenschaften wurden per konfokaler cornealer Mikroskopie, einer nicht-invasiven in-vivo-Mikroskopie der Hornhaut am lokal betäubten Bulbus oculi, zunächst photographisch erfasst. Die Auswertung erfolgte automatisiert mittels ACCMetrics® Software.

Ergebnisse: Die trigeminale Nervenfaserdichte und Verzweigungsdichte der Hauptnervenäste waren sowohl bei Patienten und Patientinnen mit Neuro-Sjögren, als auch bei Patienten und Patientinnen mit CIDP ohne Sjögren Syndrom im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant reduziert. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patienten-Gruppen.

Schlussfolgerungen: Es fanden sich damit Hinweise auf eine Reduktion der Nervenfaserdichte bei Patienten und Patientinnen mit Neuro-Sjögren wie auch bei Patienten und Patientinnen mit CIDP im Vergleich zu Kontrollprobanden. Die erhobenen Parameter der cornealen konfokalen Mikroskopie unterschieden sich jedoch nicht zwischen den beiden Patientengruppen, sodass eine Unterscheidung beider Entitäten auf Basis dieser Methodik nicht möglich ist.

Prospektive Studie bei Patienten und Patientinnen mit klinisch isoliertem Syndrom und früher schubförmiger Multipler Sklerose zur Validierung eines multidimensionalen Scores für Behandlungsentscheidungen - Studiendesign und Patientencharakteristika

Joachim Havla¹, Antonios Bayas², Achim Berthele³, Verena Steuerwald², Markus Naumann², Martin Kerschensteiner^{1,4}, Ulf Ziemann^{5,6}, Markus Kowarik^{5,6}, Hayrettin Tumanı̇, Makbule Senel⁷, Fady Albashiti⁸, Frank Kramer⁹, Inaki Soto Rey¹⁰, Helmut Spengler¹¹, Gerhard Mayer¹², Hans Armin Kestler¹², Oliver Kohlbacher¹³, Martin Boeker¹⁴, Klaus Kuhn¹⁴, Marlien Hagedorn⁸, Verena Hoffmann¹⁵, Ulrich Mansmann¹⁵, Bernhard Hemmer^{3,4}

¹Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, München, Deutschland; ²Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland; ³Klinik und Poliklinik für Neurologie, Fakultät für Medizin der TU München, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland; ⁴Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ⁵Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland; ⁶Klinik für Neurologie, Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁷Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; ⁸Zentrum für Medizinische Datenintegration und -Analyse (MeDICLMU), LMU Klinikum, München, Deutschland; ⁹IT-Infrastrukturen für die Translationale Medizinische Forschung Fakultät für Angewandte Informatik Medizinische Fakultät Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland; ¹⁰Medizinisches Datenintegrationszentrum, Institut für Digitale Medizin, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; ¹¹Medizinisches Datenintegrationszentrum, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland; ¹²Institut für Medizinische Systembiologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ¹³Interfakultäres Institut für Biomedizinische Informatik (IBMI), Tübingen, Deutschland; ¹⁴Institut für KI und Informatik in der Medizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland; ¹⁵Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU, München, Deutschland

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

Ziele und Fragestellung: Die prospektive Kohortenstudie ProVal-MS soll einen multidimensionalen Behandlungsentscheidungs-Score für die frühe und personalisierte Behandlungsentscheidung bei MS validieren.

Methoden: ProVal-MS ist eine prospektive, nicht-interventionelle, diagnostische Phase-II-Kohortenstudie zur Validierung eines multidimensionalen Behandlungsentscheidungs-Scores (DIFUTURE-MS-TDS), der basierend auf einer separaten, retrospektiven MS-Studienkohorte entwickelt wurde. Grundlage der klinischen Routinedatenerfassung ist ein über die Zentren homogenisierter sowie strukturiert dokumentierter, multimodaler MS-Kerndatensatz (MS-Klinik, MS-Labor, MS-Bildgebung). Ziel von ProVal-MS ist die Vorhersage des Outcomes nach 24 Monaten bei mindestens 250, bei Einschluss unbehandelten Patienten und Patientinnen mit früher, schubförmig-remittierender MS (RR-MS) oder klinisch isoliertem Syndrom (KIS). Alle Patienten und Patientinnen wurden in fünf akademischen Zentren in Deutschland innerhalb des DIFUTURE-Konsortiums (Data Integration for Future Medicine; BMBF Medizininformatik-Initiative (MI-I); www.difuture.de) rekrutiert.

Die Ergebnisse der in der Studie standardisierten kranialen und spinalen MRT-Diagnostik dienen als primärer Endpunkt. Die Datenstruktur und der Datenfluss innerhalb der ProVal-MS-Studie sind als Teil des auditierten Anwendungsfalles MS in neu etablierten medizinischen Datenintegrationszentren (MeDIC/DIZ) der MI-I umgesetzt und demonstrieren deren Funktionalität. Die ProVal-MS Studie ist im „Deutschen Register klinischer Studien“ unter der Nr. DRKS00014034 registriert.

Ergebnisse: Da es sich um eine rekrutierende Studie handelt, werden zum aktuellen Zeitpunkt der DGN Neurowoche 2022 die Patientencharakteristika aller eingeschlossenen Patienten und Patientinnen auf der Basis der in den Datenintegrationszentren verfügbaren Daten präsentiert. Bis zum 4. Februar 2022 nahmen insgesamt 384 Patienten und Patien-



tinnen an der Studie teil, wobei 312 Patienten und Patientinnen den 6. Studienmonat und 89 Patienten den 24. Studienmonat bereits erreicht haben. Die Studienabbruchquote war mit 7 % der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen bislang niedrig. Von den 384 Patienten waren 253 (66 %) weiblich, das Durchschnittsalter bei Studienbeginn betrug 32 Jahre (Spanne 18-60 Jahre). Bei 360 Patienten wurde eine RRMS diagnostiziert (94 %), bei 24 ein KIS (6 %). Beim ersten Schub traten am häufigsten (151 Patienten und Patientinnen / (40 %)) sensorische Symptome auf, gefolgt von einer Optikusneuritis bei 81 Patienten und Patientinnen (21 %). Weitere Analysen der Patientencharakteristika werden im Rahmen der DGN Neurowoche 2022 präsentiert.

Schlussfolgerungen: Mit ProVal-MS wurde eine Validierungsstudie eines multidimensionalen Scores für Behandlungsentscheidungen etabliert. Dieser Score soll basierend auf Diagnostik- und Behandlungs-Routinen anwendbar sein. Über alle Zentren hinweg wurde eine hochgradig harmonisierte, strukturierte Erfassung von Datensätzen und die Etablierung von Datenpipelines zur medizinischen Datenintegration im Rahmen des DIFUTURE Konsortiums der MI-I erreicht, sowie die Grundlage für das verteilte Rechnen unter Verwendung der Software DataSHIELD geschaffen. Eine weitere Stärke der Studie ist die Bewertung der Krankheitsaktivität in der standardisierten spinalen und kranialen MRT. Im Rahmen des Studienprogramms wurden Spezifikationen für einen MS-Kerndatensatz festgelegt, der in allen teilnehmenden Zentren in der klinischen Routine gleichermaßen erfasst werden kann, so dass aussagekräftige zukünftige Analysen von Studien- und Routinedaten über die laufende Studie hinaus möglich sein werden.

408

Rückenmarksatrophie als Prädiktor für stumme Behinderungsprogression bei schubförmiger Multipler Sklerose

Antje Bischof^{1,2}, Nico Papinutto², Anisha Keshavan², Anand Rajesh², Gina Kirkish², Xinheng Zhang², Jacob Mallot², Carlo Asteggiano², Simone Sacco², Chao Zhao², William Stern², Eduardo Caverzasi², Refujia Gomez², Adam Santaniello², Alyssa Zhu², Jeremy Juwono², Carolyn Bevan², Riley Bove², Elizabeth Crabtree², Jeffrey Gelfand², Douglas Goodin², Jennifer Graves², Ari Green², Jorge Oksenberg², Emmanuelle Waubant², Michael Wilson², Scott Zamvil², Bruce Cree², Stephen Hauser², Roland Henry²

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland;

²University of California, San Francisco, Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States

Hintergrund: Neben Schubereignissen zeigt sich bei einem Teil der Patienten und Patientinnen mit schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) eine „stumme“ irreversible Behinderungsprogression („silent progression“), die bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten kann, jedoch aufgrund überlagerter Schubereignisse klinisch oft unbemerkt bleibt. Die Entwicklung von Biomarkern zur Prädiktion der stummen Behinderungsprogression könnte eine frühzeitige Therapieeskalation unterstützen und damit möglicherweise den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Geeignete Biomarker hierfür könnten MRT-Volumenänderungen von Hirn- und Rückenmark sein, die mit dem Ausmaß von neurodegenerativer Schädigung korrelieren.

Ziele: Die Bestimmung von Hirn- und Rückenmarksatrophie bei RRMS-Patienten und -Patientinnen mittels Anwendung einer neu entwickelten Methode zur akkuraten Messung der zervikalen Rückenmarksfläche von Schädel-MRT-Aufnahmen.

Fragestellung: Hat das Ausmaß der Atrophie globaler oder regionaler Hirnstrukturen oder des zervikalen Rückenmarks einen prädiktiven Wert für die stumme irreversible Behinderungsprogression bei schubförmigen MS-Verlaufsformen?

Methoden: In einer unizentrischen longitudinalen Studie wurden alle schubförmigen und sekundär-progredienten (SPMS) Patienten und Patientinnen (n=360) über 12 Jahre untersucht. Stumme Behinderungsprogression wurde definiert als irreversible EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Verschlechterung basierend auf einer 3-schichtigen Skala,

bestätigt nach 1 Jahr und unabhängig von Schubereignissen. RRMS Patienten und Patientinnen mit stummer Progression (n=159) wurden verglichen mit klinisch gematchten RRMS Patienten und Patientinnen, die während der 12-jährigen Beobachtungszeit stabil blieben (n=147). Zudem wurde eine Analyse durchgeführt, bei der RRMS und SPMS-Patienten und -Patientinnen nach Behinderungsprogression (worsening (W)/non-worsening (NW)) und Schubaktivität (relapsing-R/non-relapsing-NR) klassifiziert (wie bereits zuvor publiziert) wurden, um eine mögliche Verfärbung infolge RRMS/SPMS-Dichotomisierung zu vermeiden. Anhand von Schädel-MRT-Bildern wurde der prädiktive Wert regionaler und globaler Hirnvolumenveränderungen als auch der Abnahme der Rückenmarksquerschnittsfläche auf Höhe des 1. Halswirbelkörpers (HWK) für die stumme Behinderungsprogression untersucht. Hierfür wurden Modelle für beschleunigte Ausfallzeiten verwendet, die Modellauswahl erfolgte mittels LASSO- und schrittweisen Regressionsanalysen mit Rückwärtselimination.

Ergebnisse: In Überlebenszeitmodellen war die zervikale Atrophierate des Rückenmarks auf Höhe des 1. HWK der stärkste Prädiktor für stumme Behinderungsprogression: eine um 1 % schnellere Rückenmarksatrophierate war mit einer um 69 % verkürzten Zeit ($p < 0.0001$) bis zur stummen Behinderungsprogression assoziiert (Abb. 1).

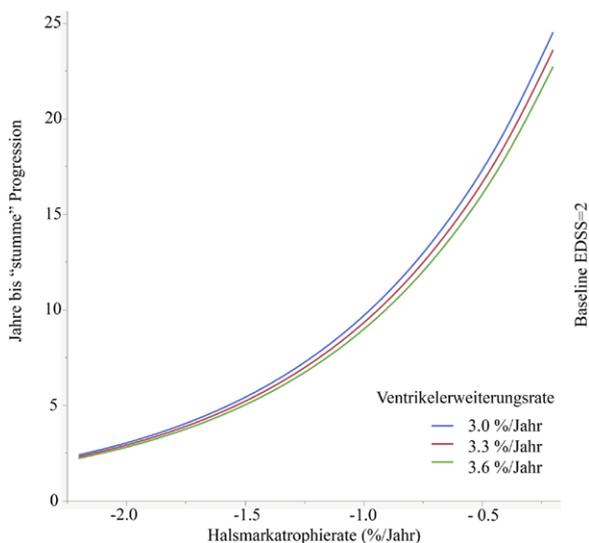


Abb. 1. Risiko für das Auftreten der stummen Progression.

Zeit bis zur stummen Progression basierend auf der Rate der Halsmarkatrophie und Erweiterung der Seitenventrikel (%/Jahr) für Patienten und Patientinnen mit schubförmiger Multipler Sklerose und einem niedrigen EDSS (Expanded Disability Status Scale) Score von 2 bei Studienbeginn.

Die Zunahme der Ventrikelerweiterungsrate war der zweitstärkste MRT-Prädiktor und der stärkste Gehirn-Prädiktor für die stumme Behinderungsprogression, wobei eine Zunahme der Rate der Ventrikelerweiterung um je 1 % mit einer um 16 % verkürzten Zeit bis zur stummen Behinderungsprogression assoziiert war ($p=0.007$). Unter Hinzunahme der SPMS-Patienten und Patientinnen zeigte sich in Sensitivitätsanalysen, dass Patienten und Patientinnen mit stummer Behinderungsprogression ohne überlagerte Schubereignisse (W/NR) schnellere Rückenmarksatrophieraten aufwiesen als diejenigen, die stabil blieben (NW/R, $p=0.020$, NW/NR, $p=0.007$), womit eine Verfärbung durch die RRMS/SPMS-Dichotomisierung ausgeschlossen werden kann.



Schlussfolgerungen: Anhand einer neuen Methode zur akkuraten Bestimmung der Rückenmarksquerschnittsfläche auf Höhe des 1. Halswirbelkörpers auf Schädel-MRTs konnte gezeigt werden, dass die klinisch stumme Behinderungsprogression vorwiegend mit der Rückenmarksatrophie des hohen Halsmarks assoziiert ist. Diese Atrophie tritt bei einem Teil der Patienten und Patientinnen bereits früh im Krankheitsverlauf auf und sagt die Geschwindigkeit der stummen Behinderungsprogression voraus.

410

Behandlung der Multiplen Sklerose mit krankheitsmodifizierenden Therapien: eine Bestandsaufnahme der Versorgungsrealität in Deutschland im Jahr 2021

Arnfin Bergmann¹, Yvonne Brünner², Nur Güneli², Ingrid Wolf¹, Fabian Roßnagel¹, Stefan Braune¹

¹NeuroTransData GmbH, Neuburg an der Donau, Deutschland; ²Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland

Hintergrund: Im Jahr 2021 wurden die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) überarbeitet¹ und das Positionspapier der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) veröffentlicht.² Zudem wurden neue Wirkstoffe zur Behandlung der MS zugelassen.

Ziele: Ziel dieser retrospektiven Registeranalyse ist es, ein umfassendes Bild der deutschen Behandlungsrealität von MS-Patienten und MS-Patientinnen mit krankheitsmodifizierenden Therapien („disease-modifying therapies“ DMTs) im Jahr 2021 zu erhalten.

Fragestellung: Die vorliegende Arbeit untersucht die Versorgungssituation mit DMTs im Allgemeinen.

Methoden: Deutschlandweit wurden die Daten von 5434 aktiven (d. h. mindestens ein Praxisbesuch) Patienten und Patientinnen mit DMT-behandelter MS aus der NeuroTransData (NTD) Registerdatenbank zwischen Januar 2021 und Dezember 2021 (Indexdatum Querschnittsanalysen 31.12.2021) analysiert. Anhand deskriptiver statistischer Methoden wurden unter anderem folgende Variablen ausgewertet: demographische Charakteristika (z. B. Alter, Alter bei Diagnose, Geschlecht), klinische Parameter (z. B. EDSS Score, Anzahl und Frequenz von Rückfällen, Krankheitsdauer), durchgeführte klinische Untersuchungen (z. B. kraniale MRT-Untersuchungen, kognitive Tests) und Arbeits- und sozioökonomischer Status.

Ergebnisse: Resultate einer ersten Übersicht der deskriptiven Analyse der Patientenpopulationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

| UNTERSUCHUNG | ALLE DMT-BEHANDELTEN PATIENTEN UND PATIENTINNEN | | | | |
|---------------------------------|---|---------------|---------------|--------------|---------------|
| | Statistik | CIS | RRMS | SPMS | PPMS |
| MESSUNG | N | 56 | 4985 | 308 | 85 |
| ALTER | Mittel (SD) | 43.88 (11.32) | 45.68 (11.31) | 56.17 (8.73) | 53.31 (10.16) |
| GESCHLECHT | männlich | 21 | 1426 | 99 | 35 |
| | weiblich | 35 | 3559 | 209 | 50 |
| EDSS GESAMTSCORE | Mittel (SD) | 1.79 (1.52) | 2.12 (1.72) | 5.23 (1.73) | 4.1 (2.14) |
| BERUFSUNFÄHIGKEIT (VOLL) | Ja (%) | 2 (3.57) | 723 (14.5) | 136 (44.16) | 19 (22.35) |
| | Nein (%) | 52 (92.86) | 4122 (82.69) | 165 (53.57) | 62 (72.94) |
| | Missing (%) | 2 (3.57) | 140 (2.81) | 7 (2.27) | 4 (4.71) |

Tabelle 1. Beschreibung der eingeschlossenen Patientenpopulationen

Am Indexdatum erhaltene DMT - Gesamtpopulation

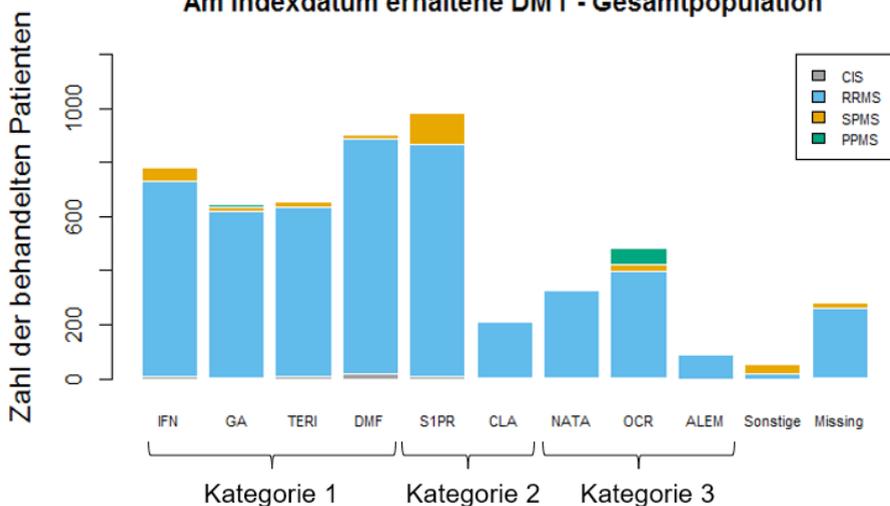


Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung der Behandlungssituation aller Patienten und Patientinnen zum Stichtag am 31.12.2021. Die Kategorien entsprechen der Einteilung der Wirkstoffgruppen in den DGN Leitlinien 2021.¹

Abbildung 1 - Momentaufnahme der DMT-Behandlung in Deutschland am 31.12.2021, Kategorien 1-3 Einteilung der Wirkstoffgruppen laut DGN Leitlinie 2021.¹

In der Gesamtpopulation war Dimethylfumarat (DMF) das am meisten verschriebene Präparat (16,7 % insgesamt; jeweils 19, 869, 15, 4 Patienten und Patientinnen respektive mit CIS, RRMS, SPMS, PPMS), gefolgt von Fingolimod (15,6 %; 7, 823, 18, 3) (Abb. 1), während bei 176 unter 2021 neu-diagnostizierten Patienten und Patientinnen Glatirameracetat (26,1 %; 0,46,0,0) am häufigsten eingesetzt wurde, gefolgt von DMF (25 %; 4,36,3,1). Zudem zeigen die Daten, dass viele MS-Patienten und MS-Patientinnen ihrem Beruf in Vollzeit nicht nachgehen können, was auf eine hohe sozioökonomische Belastung hinweist.

Schlussfolgerungen: Diese erste Übersicht der umfassenden Bestandsaufnahme von 2021 zeigt eine heterogene Behandlungssituation. Weitere Analysen innerhalb dieses Projektes werden ein differenziertes Bild der Therapieregime und möglicher leitlinienbedingter Veränderungen über die Zeit ermöglichen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von Registern zur Bereitstellung von aktuellen Versorgungsdaten.

Finanzierung: Mit freundlicher Unterstützung der Hexal AG, Holzkirchen.

Referenzen:

1. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 31.03.2022)
2. Wiendl, H., Gold, R., Berger, T. et al. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper). *Nervenarzt* **92**, 773–801 (2021).



427

Teriflunomide routine clinical practice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: final results of the TAURUS MS II study

Mathias Mäurer¹, Stefan Ries², Georg zu Eulenburg³, Ana Rogulja-Ortmann⁴, Boris-Alexander Kallmann⁵

¹Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Juliusspital, Neurologie und Neurologische Frührehabilitation, Würzburg, Deutschland;

²NeuroCentrum Odenwald, Erbach, Deutschland; ³Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Medical Affairs Neurology, Frankfurt,

Deutschland; ⁴Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Medical Affairs Neurology, Frankfurt, Deutschland; ⁵KALLMANN

NEUROLOGIE mszb, Bamberg, Deutschland

Background: Teriflunomide is a once-daily oral immunomodulatory agent, which was approved for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) in the EU in 2013. The efficacy and safety of teriflunomide has been demonstrated in phase 2 and phase 3 studies. Treatment satisfaction in patient receiving teriflunomide was assessed (or proven/ demonstrated) in the phase 4 Teri-PRO study. In Germany, the observational, prospective and longitudinal TAURUS MS I and II studies could confirm the sustained effectiveness, tolerability and patient satisfaction in patients receiving teriflunomide in real-world setting. Patient recruitment for the ongoing NIS TAURUS MS II study started in September 2017 and was completed by end of March 2020.

Aims: To report current data on effectiveness and treatment satisfaction with teriflunomide according to pre-treatments two years after end of recruitment in the TAURUS-MS II study.

Methods: TAURUS MS II is an ongoing, prospective, non-interventional study conducted in Germany. Patients with a diagnosis of RRMS receiving teriflunomide in accordance with the local prescribing information are observed for two years. Data are collected approximately 4 weeks after initiation of teriflunomide and approximately 3, 6, 12, 18 and 24 months thereafter. Collected data include patient demographics and disease characteristics, effectiveness (Expanded Disability Status Scale [EDSS] score, number of relapses), safety (adverse events), healthcare professional- and patient-reported outcomes (TSQM-9 domain scores, Fatigue Severity Scale [FSS] score, Short Form [SF]-36 score), treatment adherence, hospitalization, and physician contact. The final analysis is planned for May 2022. These resulting data of patients 2 years after end of recruitment focusing on effectiveness outcomes and treatment satisfaction as well as stratified by pre-treatment will be presented at the congress.

Results: The following data are derived from the 12-month-interim analysis conducted in 2021: Of 1000 patients enrolled, 676 (67.6 %) patients were included in the analysis. Patients were predominantly female (65 %) and had a mean age of 43 years. About two-thirds (67 %) of patients had received a pre-treatment including 26.3 % with more than one previous therapy.

Most used therapies before study entry were interferons (28.8 %), glatiramer acetate (15.2 %) and dimethyl fumarate (14.3 %). The majority of patients (85.4 %) was relapse-free during their first year of teriflunomide treatment. Fatigue severity remained unchanged over the observation period. Patient-reported treatment satisfaction, as measured using the TSQM-9, showed statistically significant improvements across all 3 domains of global satisfaction, convenience, and effectiveness after 1 year of treatment with teriflunomide compared with study entry. Regarding safety, infections were reported for 4.9 % of patients during the first year of follow-up. Two-year results from the final interim analysis of TAURUS MS II will be presented.

Conclusions: The following final analysis of TAURUS MS II will provide an up-to-date insight in the real-world use of teriflunomide therapy in Germany. Especially the impact of pre-treatments on effectiveness and patient satisfaction over 24 months in a real-world setting will be addressed.

Study funding: Sanofi.

Persons with multiple sclerosis older than 55 years – preliminary results from a subgroup analysis from the German MS registry

Yasemin Görece¹, David Ellenberger², Kim Dillen³, Veronika Dunkl³, Heidrun Golla³, Paulus Rommer^{4,5}, Alexander Stahmann², Clemens Warnke¹

¹University of Cologne, Department of Neurology, Köln, Deutschland; ²MS-Registry by the German MS-Society, MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, Hannover, Deutschland; ³University of Cologne, Department of Palliative Medicine, Köln, Deutschland; ⁴Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ⁵University of Rostock, Department of Neurology, Neuroimmunological Section, Rostock, Deutschland

Background: Data on efficacy of disease modifying therapies (DMTs) in people with MS (PwMS) older than 55 years (PwMS>55) is limited. This is mainly attributed to the fact that PwMS of this age group are rarely included in clinical trials relevant for approval of DMTs. Importantly, however, in PwMS>55 disease progression appears to mostly occur independently of clinical relapses and visible inflammation on magnetic resonance imaging (MRI), making this subgroup less likely to respond to DMTs. In addition, the same individuals may be at a higher risk of treatment associated complications, due to age-related changes of the immunesystem.

Goal: To study the subpopulation of PwMS>55 in the German MS registry (GMSR).

Methods: Analysis of PwMS>55 in comparison with the GMSR population younger than 55 years (PwMS<55). Endpoints of interest were the proportions of patients receiving DMTs, signs of inflammation on MRI, and clinical relapses. Other aspects were the comparison of the grade of disability, leading symptoms, and the proportions of patients with untreated symptoms.

Results: At the time of analysis, 37,298 individuals were included in the GMSR with visits since 2014. PwMS>55 comprised of 10,759 patients with a mean age of 62.0 years, while PwMS<55 were 26,539 individuals (mean age 41.4 years). As expected, in PwMS>55 compared with the younger population, the mean EDSS was higher (EDSS 4.4 vs. 2.7), the proportion of patients with reported MRI worsening was lower (4.7 vs. 9.8 %), as well as the annual relapse rate (0.08 vs. 0.15). Accordingly, the rate of PwMS>55 labeled relapsing-remitting was lower (51.4 vs. 84.0 %), and the proportion of PwMS>55 labeled progressive higher (46.3 vs. 12.7 %). DMTs were registered for only 56.2 % of the PwMS>55, while this was noted for 77.2 % of the younger population. Early retirement due to MS was seen in 38.8 % of PwMS between 55 and 65 years of age, while it was only 17.4 % in PwMS<55. A majority of PwMS>55 suffered from gait disorder (77 vs. 43 %), fatigue (59 vs. 53 %), bladder dysfunction (51 vs. 29 %), and spasticity (50.0 vs. 27 %). 28 % of the PwMS>55 needed a wheelchair, compared with 10 % for the younger cohort. Symptoms reported untreated in most individuals, irrespective of age, included sexual dysfunction, cognitive impairment, and fatigue.

Conclusions: The study exposes the unmet needs for an aging MS population, going beyond the prescription of appropriate DMTs, and not sufficiently covered by the German public health system. This was one of the reasons to initiate the "Communication, Coordination, and Security of People with Multiple Sclerosis (COCOS-MS)" study in the administrative district of Cologne, a randomized phase II clinical trial exploring the efficiency of a cross-sectoral coordination of services provided by a care and case management.

The study recently completed recruitment. In a next step, we will use the data from GMSR to compare it with findings obtained in the COCOS-MS study, which will assist us in the design of a multicentric study that aims at improving the cross-sectoral care for vulnerable subpopulations of PwMS, including PwMS>55.



434

Der Einfluss unterschiedlicher Verfahren der therapeutischen Apherese auf Serumfaktoren bei immunvermittelten Erkrankungen des Nervensystems

Alexandra Jurgovsky¹, Florian Müller¹, Frederic Soest¹, Anne K. Mausberg¹, Mark Stettner¹

¹Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Klinische und Experimentelle Neuroimmunologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Aktuell sind viele Versorgungsprozesse für Hilfsmittel bei Patienten und Patientinnen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) noch undurchsichtig und wenig reproduzierbar. Mit einem Versorgungsalgorithmus soll ein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem für die individuelle und transparente Versorgung mit Hilfsmitteln entwickelt werden. In einem Pilotprojekt bei der ALS ist ein Versorgungsalgorithmus entstanden, der Versorgungsempfehlungen für den Ausgleich motorischer Einschränkungen mit Hilfsmitteln liefert. Diese Empfehlungen entstehen durch die digitale Analyse von Mustern in der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R, ALS Functional Rating Scale Revised), die von Patientinnen und Patienten selbst – im Sinne einer „Selbstbewertung“ – erhoben wird.

Ziele: Der Einsatz algorithmus-basierter Versorgungsempfehlungen als Entscheidungsunterstützung in der Versorgung von Patienten und Patientinnen in ALS-Ambulanzen soll untersucht werden.

Methoden: Der Versorgungsalgorithmus erhält die Daten aus der ALS-Funktionsskala, die über eine mobile Anwendung (ALS-App) erhoben werden. Die Daten der digitalen Selbstbewertung des ALSFRS-R werden zunächst nach Körperregion strukturiert (z. B. Bulbärregion mit Auswirkung beim Sprechen und Schlucken oder der Beinregion mit möglichen Einschränkungen beim Laufen und Treppensteigen). Nachfolgend wird die Bewertung des ALSFRS-R der Patienten und Patientinnen von einem Versorgungsalgorithmus erkannt und analysiert (z. B. liegt eine Sprech- oder Schluckstörung oder eine Gangstörung vor? Wie schwerwiegend sind die Sprech-, Schluck- oder Gangstörung?).

Die Datenanalyse führt dann zu einer Versorgungsempfehlung (z. B. Versorgungsbedarf einer Kommunikationshilfe bei einer Sprechstörung oder der Versorgungsoption mit einer Mobilitätshilfe). In einer desktop-basierten Softwareanwendung mit Integration in die Versorgungsplattform Ambulanzpartner.de werden alle Versorgungsempfehlungen in einer Übersicht für Fallmanagerinnen und Fallmanager aufgeführt. Die Fallmanagerinnen und Fallmanager sind mit der Leistungsfähigkeit des Versorgungsalgorithmus vertraut und nehmen eine erste Plausibilitätskontrolle der Versorgungsempfehlungen vor. Im nächsten Schritt wird die Verwertbarkeit der Versorgungsempfehlung mit dem Patienten oder der Patientin besprochen. Nach der Besprechung der Versorgungsempfehlung wird die Empfehlung des Algorithmus den behandelnden Fachärzten in einer ALS-Ambulanz vorgestellt.

Ergebnisse: Seit April 2021 wurden 763 ALS-Patienten und Patientinnen eingeladen, an der digitalen Erfassung der ALS-Funktionsskala über die ALS-App teilzunehmen. Der Versorgungsalgorithmus lieferte aus den Daten der ALSFRS-R 2.327 Versorgungsempfehlungen für Mobilitätshilfen 45 % (1.047), Kommunikationshilfen 28 % (674), Assistenzrobotik 16 % (372) und Transferhilfen 10 % (234). 287 (12,3 %) der Versorgungsempfehlungen wurden in einer Plausibilitätskontrolle auf Verwertbarkeit für die Versorgung mit Hilfsmitteln überprüft.

Schlussfolgerungen: In dem Projekt werden die Möglichkeiten und Grenzen eines Versorgungsalgorithmus mit Daten der ALS-Funktionsskala zur Entscheidungsunterstützung in der Versorgung mit Hilfsmitteln untersucht. Unsere Hypothese ist, dass Versorgungsalgorithmen ärztliche Kompetenzen und Erfahrungen in sehr wertvoller Weise ergänzen können. Fachärzte überprüfen die Empfehlung des Versorgungsalgorithmus und treffen die Entscheidung für die Versorgung mit einem Hilfsmittel aus ärztlicher Sicht. Die Verantwortung für die Indikationsstellen einer Versorgung liegt unverändert beim Arzt. Mit unserem Versorgungsalgorithmus wird eine Handlungsempfehlung gegeben, die für die Unterstützung der Arbeit in der ALS-Ambulanz von Interesse sein kann.

Vergleich der Wirksamkeit von Natalizumab und Ocrelizumab bei schubförmiger Multipler Sklerose

Katrin Pape¹, Leoni Rolfes², Falk Steffen¹, Muthuraman Muthuraman¹, Melanie Korsen², Sven G. Meuth², Frauke Zipp¹, Stefan Bittner¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Der anti-alpha-4-Integrin Antikörper Natalizumab und der anti-CD20 Antikörper Ocrelizumab sind zwei hochwirksame Medikamente in der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS). Bisher liegen jedoch keine Daten zum Vergleich der Wirksamkeit beider Medikamente vor.

Ziele: Ziel unserer Studie war es, die Wirksamkeit und Therapieadhärenz von Natalizumab und Ocrelizumab in einer real-world Kohorte von MS-Patienten miteinander zu vergleichen.

Methoden: Eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose einer schubförmigen MS, die zwischen Januar 2016 und April 2019 an den Universitätskliniken in Mainz und Düsseldorf eine Therapie mit Natalizumab oder Ocrelizumab begonnen hatten.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der klinischen Daten. Um für Unterschiede in den Basisdaten zu korrigieren, wurde ein Bayesian propensity score matching (PSM) durchgeführt. Primäre Zielgröße war das Konzept der „no evidence of disease activity“ (NEDA-3: keine Schubereignisse, keine bestätigte Behinderungsprogression und keine MRT-Aktivität). Zudem analysierten wir die leichte Kette von Neurofilament (NfL) im Serum als Marker für subklinische Krankheitsaktivität, vorzeitiges Therapieabbruchen und das Vorhandensein von Krankheitsaktivität bei Therapiewechsel.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum begannen 63 Patienten eine Therapie mit Natalizumab und 76 Patienten eine Therapie mit Ocrelizumab. Nach dem PSM der beiden Therapiearme verblieben 55 Patienten pro Gruppe. Die Zielgröße NEDA-3 wurde nach 30 Monaten von 53,1 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe und 36,1 % der Patienten in der Natalizumab-Gruppe erreicht ($p=0,177$).

Ocrelizumab zeigte sich überlegen in der Verhinderung von Schubereignissen sowohl im log-rank Test als auch in der binären logistischen Regression. Die NfL-Werte im Serum waren unter beiden Therapien supprimiert. Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, brachen die Therapie häufiger vorzeitig ab ($p=0,002$). Beim Wechsel von Natalizumab zu Ocrelizumab kam es nicht zu erhöhter Krankheitsaktivität.

Schlussfolgerungen: In dieser Studie zeigte die Therapie mit Natalizumab und Ocrelizumab eine vergleichbare Wirksamkeit in der Behandlung der schubförmigen MS in kombinierten Endpunkten, wobei Ocrelizumab effektiver in der Verhinderung von Schubereignissen sein könnte.



443

Offspring outcomes among breastfeeding mothers on glatiramer acetate treatment for relapsing multiple sclerosis: subgroup analysis (encore abstract fromECTRIMS; 13-15 October 2021)

Andrea I. Ciplea¹, Anna Kurzeja², Sandra Thiel¹, Sabrina Haben¹, Jessica Alexander³, Evelyn Adamus¹, Kerstin Hellwig¹

¹Department of Neurology, St. Josef Hospital – Katholisches Klinikum Bochum, Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland; ²European Medical Affairs, Teva Pharmaceuticals Europe B.V., Amsterdam, Netherlands; ³Global Medical Affairs, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Fairfield, United States

Introduction: Most disease-modifying therapies (DMT) for relapsing multiple sclerosis (RMS) are not recommended during breastfeeding. Glatiramer acetate (GA) data during breastfeeding are limited.

Methods: COBRA is a retrospective, non-interventional, safety outcomes assessment of offspring breastfed by mothers with RMS treated with GA, using data from the German MS & Pregnancy Registry (2011–2020). A pre-planned subgroup analysis assessed offspring born to mothers with RMS treated with either GA or no DMT (control) before and during pregnancy and during breastfeeding. Control offspring were matched to those in the GA cohort by maternal age at time of conception and offspring age at last follow-up. Offspring safety data were all-cause hospitalisations, antibiotic treatment, developmental delays and growth parameters. Results are summarised by annualised events (95 % confidence interval) and percentages. The reported follow-up period was 12 months.

Results: Results related to the main cohorts were presented at EAN 2021. Overall, there were 50 offspring in each of the GA and control cohorts in the subgroup analysis. Frequency and incidence of hospitalisations were comparable between cohorts. There were 11 (GA) and 13 (control) offspring hospitalisation events. The annualised rate of hospitalisations was 0.22 (0.09–0.35, GA) versus 0.26 (0.12–0.40, control). Ten offspring in both cohorts were hospitalised, an incidence of 20 %. For antibiotic treatment, there were 11 (GA) and 6 (control) offspring treatment events. The annualised rate of antibiotic treatment was 0.22 (0.09–0.35, GA) versus 0.12 (0.02–0.22, control). Seven (GA) and 6 (control) offspring had antibiotic treatment, an incidence of 14.0 % and 12.0 %, respectively.

The numbers of offspring with paediatrician-diagnosed developmental delays were 0 (GA) and 2 (control), an incidence of 0 % and 4 %, respectively. No differences in growth parameters (weight, length, head circumference) were seen between offspring in both cohorts during regular checks up to/including 12 months postpartum.

Conclusions: GA maternal treatment for RMS before and during pregnancy and during breastfeeding did not affect hospitalisations, incidence of antibiotic treatment, developmental delays or growth parameters in the offspring. The incidence of antibiotic treatment was higher in offspring in the GA cohort versus control; however, these data represent only one more additional offspring (GA) having antibiotics versus control.

Granulomatose mit Polyangiitis – Fallstricke bei der Diagnose neurologischer Primärmanifestationen

Livia Steenken¹, Katrin Frauenknecht², Frank Birklein¹

¹Johannes Gutenberg Universität, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ²National Center of Pathology (NCP) & Luxembourg Center of Neuropathology (LCNP), Luxembourg, Luxembourg

Hintergrund: Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis und geht mit einer nekrotisierenden granulomatösen Entzündung der kleinen und mittelgroßen Gefäße einher. Sie ist in 80-90 % der Fälle mit dem Vorliegen von Anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (c-ANCA) assoziiert. In der Regel sind primär die Nieren und/oder der Atemtrakt betroffen. In 50 Prozent der Fälle kommt es im Krankheitsverlauf allerdings auch zu neurologischen Ausfallerscheinungen. Eine neurologische Primärmanifestation ist selten.

Wir berichten hier von einem 55jährigen Patienten, der sich mit Kopfschmerzen und einer passageren Aphasie vorstellte. In der weiterführenden Diagnostik zeigte sich ein entzündliches Liquorsyndrom. Die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) und laborchemische Diagnostik (inkl. c-ANCA) lieferte jedoch keine eindeutig wegweisenden Befunde. Erst nach fokussierter Anamnese und Biopsie der auffälligen Meningen, konnte die Diagnose einer GPA gestellt werden. Es erfolgte nach entsprechender Anbehandlung mit Cortison eine Therapie mit Cyclophosphamid.

Fragestellung: Es soll an einem Fallbericht dargestellt werden, bei welchen neurologischen Patienten auch trotz negativen c-ANCAs an eine Granulomatose mit Polyangiitis gedacht werden kann.

Methoden: Fallbericht mit Biopsie.

Ergebnisse: Bei Aufnahme berichtete der Patient von seit einigen Tagen bestehenden linksbetonten Kopfschmerzen, sowie einer für 15 Minuten anhaltenden Aphasie. In der klinisch neurologischen Untersuchung konnten leichte Wortfindungsstörungen, sowie eine Feinmotorikstörung und Dysmetrie rechts objektiviert werden. In der cMRT imponierte eine linkshemisphärische Parenchymschwellung mit deutlichem leptomeningealem Kontrastmittelenhancement, sowie kräftiger korrespondierender Diffusionsrestriktion (Abbildung 1).

Nebenbefundlich zeigte sich eine Schleimhautschwellung im Sinus maxillaris. Rein bildmorphologisch wurde differenzialdiagnostisch sowohl eine Sarkoidose als auch eine Meningitis oder eine Meningeosis carcinomatosa in Betracht gezogen. Die Liquorpunktion ergab eine deutliche lympho-monozytäre Pleozytose (Leukozyten 241/µl; Oligoklonale Banden: positiv). Die erweiterten laborchemischen und erregerspezifischen Untersuchungen verblieben bis auf eine IgE-Erhöhung und eine leichte Nierenfunktionsstörung unauffällig (insbesondere die c-ANCA waren negativ).

Es erfolgte aufgrund des unklaren Befundes eine Biopsie der Leptomeningen. Hier zeigten sich eine granulomatöse, teils nekrotisierende Entzündung mit einem überwiegend aus Plasmazellen, Makrophagen, geordneten mehrkernigen Riesenzellen bestehenden Infiltrat. Außerdem konnte ein bis in die Wand der kleinen Blutgefäße reichendes ausgeprägtes entzündliches Infiltrat dargestellt werden (Abbildung 2).

In der daraufhin durchgeführten zielgerichteten Anamnese berichtete der Patient von seit 30 Jahren bestehenden borkigen Schnupfen, einer ungewollten Gewichtsabnahme (>15kg) und Abgeschlagenheit bisher unklarer Genese. Vor diesem Hintergrund konnte die Diagnose einer GPA gestellt und eine Therapie mit Cortison und Cyclophosphamid eingeleitet werden. Darunter verbesserte sich alle oben genannten Befunde und Symptome der Erkrankung.

Schlussfolgerungen: Insbesondere bei c-ANCA negativen Verlaufsformen ist die Diagnose der GPA erschwert. Auch wenn eine neurologische Primärmanifestation selten ist, können sowohl das periphere, als auch das zentrale Nervensystem betroffen sein und zu mannigfaltigen Symptomen führen. Es lohnt sich also bei unklaren Befunden nach klassischen Symptomen einer GPA wie Rhinorrhoe, B-Symptomatik oder auch aufgetretenen Nierenfunktionsstörungen zu fragen. Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Biopsie des am besten zu erreichenden betroffenen Organsystems.

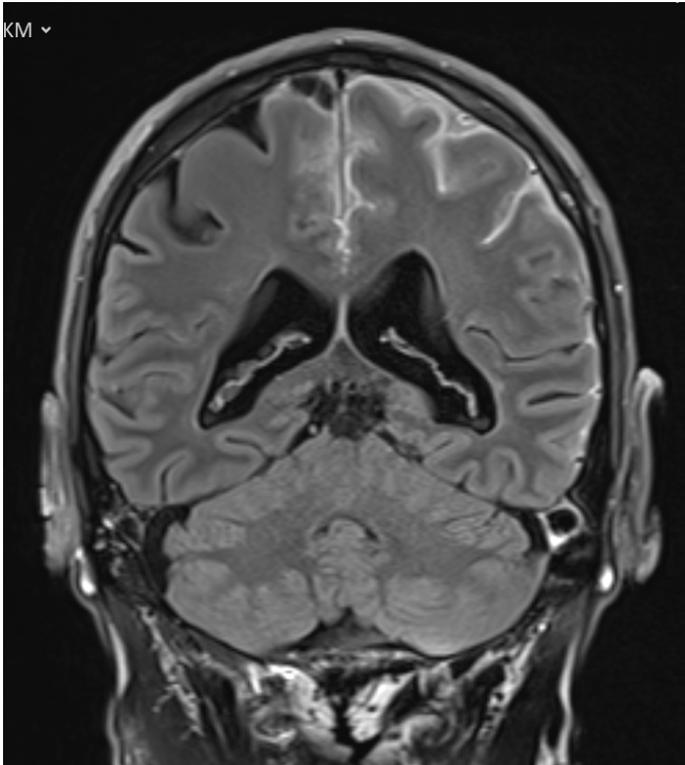


Abbildung 1: Kraniale Magnetresonanztomographie (koronar, FLAIR mit Kontrastmittel): Deutliches Kontrastmittel-Enhancement der Leptomeningen insbesondere linksseitig.

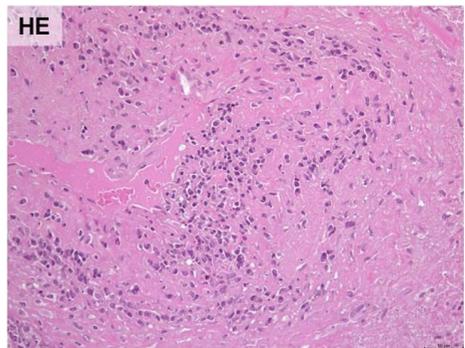
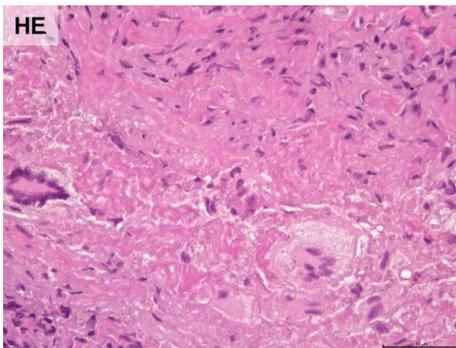


Abbildung 2: HE Färbung eines Abschnittes der Leptomeningen. Links: Granulomatöse Entzündung mit Langerhans-Riesenzellen (Pfeil). Rechts: Bis in die Gefäße reichende Entzündung (Pfeil).

Patientenbefragung zu Krankheitsbelastung und frühen Anzeichen der Progression der Multiplen Sklerose in Deutschland (MSPerspectives)

Antonios Bayas¹, Monika Christ¹, Katrin Schuh²

¹Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland;

²Novartis Pharma GmbH, Klinische Forschung Neuroscience, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Die Diagnose der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) erfolgt in der klinischen Praxis in der Regel retrospektiv und ist daher verbunden mit einer erheblichen diagnostischen Unsicherheit in der Übergangszeit. Daher ist eine Patientenedukation zur frühzeitigen Erkennung von Anzeichen einer Progression und deren Kommunikation von enormer Bedeutung.

Ziele: Mit der Datensammlung MSPerspectives soll die Perspektive von Betroffenen hinsichtlich des individuellen Krankheitsverlaufes detailliert erfasst werden. Die Erhebung soll Einblicke unter anderem in Krankheitssymptome, Erhalt von Alltagskompetenzen, die Krankheitsbelastung sowie die Nutzung von verlaufsmodifizierenden und symptomatischen Therapien geben.

Methoden: Von Dezember 2020 bis Februar 2022 wurden in einer anonymen Online-Umfrage über soziale Medien MS-Betroffene in Deutschland nach ihrer Wahrnehmung der MS-Symptome, des Fortschreitens der Behinderung und der Auswirkungen auf das tägliche Leben in den letzten 12 Monaten befragt.

Ergebnisse: Der Online-Fragebogen wurde von 4566 MS-Patienten vollständig beantwortet. 69 % der Patienten hatten eine schubförmig remittierende (RRMS), 15 % eine sekundär und 7 % eine primär progrediente Verlaufsform der MS. 30 % der SPMS-Patienten erhielten die Diagnose einer SPMS innerhalb der letzten 2 Jahre. 69,1 % aller Patienten wurden mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie behandelt. Der mittlere EDSS betrug 3,6. 26,9 % aller Patienten hatten Schübe in den letzten 6 Monaten, im Mittel traten 1,5 Schübe in diesem Zeitraum auf. Eine vollständige Schuberholung wurde von 23 % der MS-Patienten berichtet. 65 % der RRMS-Patienten berichteten eine schubunabhängige Verschlechterung in den letzten 12 Monaten. Fatigue und Gehbehinderung wurden als die belastendsten Symptome von allen MS-Patienten angegeben.

Schlussfolgerungen: In dieser Befragung konnte eine Querschnittsanalyse zur Selbsteinschätzung an einer großen Anzahl von über 4500 MS-Betroffenen erhoben werden. Etwa zwei Drittel der Betroffenen mit einer RRMS gaben eine schubunabhängige Progression an, was die Bedeutsamkeit der Patientenedukation und Vigilanz hinsichtlich früher Anzeichen des Fortschreitens der Erkrankung mit dem Ziel der optimalen Krankheitskontrolle unterstreicht. Die Ergebnisse dieser Erhebung sollen auch dazu beitragen, durch die Patientenperspektive die Krankheit bzw. deren Entwicklung besser zu verstehen und die Interaktion zwischen Patienten und Ärzten zu verbessern.



458

Tumefaktive Multiple Sklerose unter Sphingosin-1-phosphat-Analogen-Therapie – ein Fallbericht zwischen Booster-Impfung und COVID-19 Infektion

Kerstin Gehlich¹, Inga Werner², Doris Kantner³, Ansgar Dellmann³, Christine Stadelmann-Nessler⁴, Mazen Abu-Mugheisib¹, Klaus Zweckberger⁵, Robert Götzinger⁶, Abdelouahed El Mountassir⁶, Alexander Sieke¹, Annette Spreer¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ²Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ³Städtisches Klinikum Braunschweig, Institut für Pathologie, Braunschweig, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; ⁵Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurochirurgie, Braunschweig, Deutschland; ⁶Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Radiologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Rasch progrediente und das Leben der Patienten gefährdende intrakranielle Raumforderungen eröffnen sowohl klinisch-neurologisch als auch neuroradiologisch ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen. Auch wenn bereits eine chronische Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems bekannt ist, sind bei bestehender Immunsuppression und akutem Krankheitsverlauf stets alternative Diagnosen oder Therapiekomplicationen zu bedenken. Anhand des Fallberichtes einer 47-jährigen Patientin mit vordiagnostizierter Multipler Sklerose stellen wir die diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen eines tumefaktiven MS-Schubes dar und den klinischen Verlauf zwischen Booster-Impfung gegen SARS-COV2 und COVID-19 Infektion.

Fallvorstellung: Die Vorstellung einer 47-jährigen Patientin erfolgte 12/2021 nach häuslichem Sturz mit einer linksführenden Tetraparese. Fremdanamnestisch wurden seit zwei Wochen bestehende Gedächtnisstörung und eine progrediente Hemisymptomatik links berichtet.

Bei der Patientin besteht die extern gestellte Diagnose einer Multiplen Sklerose (ED 2002), seit neun Jahren unter verlaufsmodifizierender Therapie mit dem Sphingosin-1-phosphat -Analogen Fingolimod. Wenige Wochen zuvor erfolgte eine Boosterimpfung mit einem mRNA-Impfstoff gegen SARS-Cov2.

Bei Aufnahme bestand unter dieser Therapie eine Lymphopenie von 220/µl. MR-morphologisch kam eine ausgedehnte raumfordernde Läsion im Centrum semiovale rechts mit ausgedehntem Ödem, Mittellinienvorlagerung, zirkulärer Diffusionsstörung und flächig diffusum KM-Enhancement zur Darstellung. Zunächst erfolgt unter V.a. tumefaktive MS-Läsion eine Methylprednisolon-Pulstherapie mit gutem klinischen Ansprechen, zunächst Fortführung Fingolimod.

Vier Wochen später Wiederaufnahme mit klinischer Verschlechterung, fokalem Anfallsstatus und MR-morphologisch ausgedehnter progredienter Läsion. Unter der DD eines Lymphoms erfolgt umfangreiche Zusatzdiagnostik einschließlich PET-CT und Hirnbiopsie. Liquoranalytisch und im Hirnbiopsat kein Nachweis einer opportunistischen Infektion, neuropathologisch Befund eines MS Plaques.

Postoperativ wurde ein erneuter Methylprednisolon-Puls durchgeführt mit klinischem Ansprechen, bei noch ausstehenden Befunden und Lymphopenie wurde die Fingolimod Therapie abgesetzt.

Zwei Wochen später zeigte sich klinisch eine weitere Verschlechterung, mr-morphologisch der Nachweis einer raumfordernden deutlich progredienten rechts zerebralen Läsion sowie einer kleinen neuen Läsion links parietal, die Patientin bot zu diesem Zeitpunkt eine Hemiplegie, Neglect, Somnolenz.

Aufgrund der inzwischen erhaltenen Biopsiefunde unter der Diagnose einer tumefaktiven MS erfolgte eine erneute kombinierte Immuntherapie mit Plasmapherese, Glukokortikoidtherapie und B-Zell-depletierender Therapie mit Ocrelizumab. 1 Woche nach der ersten Ocrelizumab-Gabe erlitt die Patientin eine symptomatische COVID-19 Infektion. Es erfolgt eine Antikörpertherapie mit Sotrovimab, hierunter bot sie bei respiratorischen Symptomen insgesamt einen milden Verlauf.

Nach 4 Monaten mit nur kurzzeitig unterbrochenem stationären Aufenthalt konnte bei der Patientin inzwischen eine deutliche klinischer Besserung erzielt werden (Hemiparese Kraftgrad 3-4/5), eine stationäre Rehabilitationsbehandlung ist geplant.

Diskussion und Schlussfolgerung: Anhand dieses Fallbeispiel sollen die diagnostische Herausforderung eines tumefaktiven MS-Schubes, mögliche Auslösefaktoren durch Langzeittherapie mit lymphozytenmigrationshemmender Therapie, Immunstimulation durch SARS-COV2-Boosterimpfung und therapeutische Optionen bei schweren Verläufen diskutiert werden. Wiederholte Reevaluationen, intensive Diagnostik und eskalierende Therapie eröffnen für unsere Patienten die Option eines guten Outcomes trotz schwieriger Verläufe.

463

Higher BDNF levels at baseline are associated with disability improvement in multiple sclerosis at 1-year follow-up

Michelle Maiworm¹, Victoria Anschutz¹, Jasmin Jakob^{1,2}, Martin A. Schaller-Paule¹, Jan Hendrik Schäfer¹, Annemarie Reiländer¹, Lucie Friedauer¹, Marion Behrens¹, Falk Steffen², Stefan Bittner², Christian Foerch¹, Yavor Yalachkov¹

¹University Hospital Frankfurt, Department of Neurology, Frankfurt a.M., Deutschland; ²Universitätsmedizin Mainz, Department of Neurology, Mainz, Deutschland

Background: Biomarkers of disease activity have been intensively studied in multiple sclerosis (MS) but knowledge on predictors of disability improvement is limited. One potential candidate for a biomarker of disability improvement is the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a key molecule controlling remyelination with a prominent role in neuroplasticity, neuroprotection and memory. BDNF is found at lower concentrations in blood and cerebrospinal fluid (CSF) of MS patients compared to healthy controls (HC), which might indicate dysfunctional remyelination in MS.

It remains unclear whether higher BDNF concentrations in serum and CSF are directly linked to future neurological and cognitive improvement in MS and whether patients who will recover or improve better can be identified by measuring baseline BDNF concentrations.

Aim: The aim of this study was to determine whether increased brain-derived neurotrophic factor concentrations in serum and CSF (sBDNF/cBDNF) precede disability improvement in MS.

Methods: In this pilot, monocentric prospective cohort study we collected serum/CSF samples at baseline together with EDSS (n=36) and cognitive testing (n=34) in patients with relapsing-remitting/primary progressive MS or clinically isolated syndrome. BDNF was assessed in serum and CSF with a single molecule array (SIMOA) HD-1 analyser (Quanterix). Twelve months later EDSS and cognitive testing were repeated. BDNF concentrations of patients with vs. without clinical or cognitive improvement (clinical improvement: decrease in EDSS ≥ 0.5 ; cognitive improvement: average z-score increase in neuropsychological performance ≥ 0.5) were compared using univariate ANOVAs adjusting for covariates.

Results: Compared to subjects without clinical improvement, patients with clinical improvement had higher sBDNF at baseline (q=0.04). Subjects with cognitive improvement had higher cBDNF at baseline than those without cognitive improvement (q=0.004). Secondary analysis demonstrated significant correlations between sBDNF and EDSS change (q=0.036), cBDNF and average z-score change (q=0.04) and cBDNF and number of tests with improvement (q=0.04), while controlling for covariates.

Conclusion: Our findings suggest that increased BDNF concentrations in serum and CSF are essential for disability and cognitive improvement in MS, possibly by the direct involvement of BDNF in remyelination. These findings highlight the potential of BDNF as a biomarker for disability improvement in MS.



471

Impact of ocrelizumab on patient-reported fatigue and quality of life in relapsing multiple sclerosis (RMS) patients in a real world setting: Preliminary baseline data of the observational study MoOzaRt

Iris-Katharina Penner^{1,2}, Jost Leemhuis³, Iris Wittner³, Julian Fecker³, Herbert Schreiber⁴

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

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

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

Methods: The ongoing prospective, multicentre, non-interventional study (NIS) MoOzaRt (ISRCTN55332718) plans to collect real world data of 740 RMS patients treated for the first time with ocrelizumab. The primary endpoint is the change in the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC AU1.0) total score from baseline to month 24 for evaluation of trait fatigue.

Secondary endpoints include the assessment of the change in trait fatigue in the FSMC total, cognitive or motor score vs. baseline and the change in state fatigue from time narrow points prior to, during and after ocrelizumab infusions via ratings on Visual Analogue Scale (VAS). Quality of life (MSIS-29), work productivity and activity (WPAI:MS), depression (HADS), self-perceived cognitive deficits (PDQ20), disease activity (EDSS) and safety will also be assessed. Patients will regularly complete questionnaires and scales during visits performed at months 0, 6, 12, 18 and 24 using a web-based electronic PRO system, allowing straightforward online data collection.

Results: We here present baseline data of the first 10 recruited patients. From first patient in (Dec 28, 2021) until data cut-off (Feb 14, 2022), baseline data were available from 10 patients (90 % female, mean age 37.6 years) recruited by 4 centres. Patients had a mean EDSS of 3.25 (standard deviation (SD) 1.75), a mean of 0.6 relapses within the last 12 months prior to study onset and 1-3 previous disease-modifying therapies. The mean FSMC total score was 64.44 (SD: 23.47; range 21-87), the mean FSMC cognitive score 32.11 (SD: 11.36; range 11-44) and the mean FSMC motor score 32.33 (SD: 12.22; range 10-45).

Web-based assessment seems to be appreciated, although a high proportion of centres initially require technical support. Recruitment is ongoing and an update analysis of patient entries will be presented at DGN relying on a subsequent data cut-off by end of September 2022.

Conclusion: We provide baseline data of the first 10 RMS patients entering the MoOzaRt non-interventional trial. An update will be presented at the meeting, as we expect to enrol approximately 185 patients by Q4 2022. The assessment of this cohort of RMS patients in clinical practice across 24 months will provide valuable information to better understand the evolution of the disease and its core symptom fatigue on therapy with ocrelizumab in a real world setting.

S1PR modulators regulate the production of neurotrophic mediators and inflammatory cytokines by human astrocytes

Ramona Gerhards^{1,2}, Laura Ceglarek^{1,2}, Markus Krumbholz^{3,4}, Franziska Thaler^{1,2}, Edgar Meinl^{1,2}

¹Institute of Clinical Neuroimmunology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Deutschland; ²Biomedical Center (BMC), Faculty of Medicine, LMU Munich, 82152 Martinsried, Deutschland; ³Department of Neurology and Pain Treatment, Immanuel Klinik Rüdersdorf, University Hospital of the Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ⁴Faculty of Health Sciences Brandenburg, Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland

Background: Interactions between local glia cells and invaded immune cells regulate the inflammatory environment in the CNS of multiple sclerosis (MS) patients. Astrocytes determine this microenvironment by secretion of inflammatory cytokines and have an impact on repair by releasing mediators that are neuroprotective or promote remyelination. Drugs like fingolimod or siponimod modulate sphingosine phosphate receptors (S1PR) and are used to treat MS. Fingolimod binds to a broader range of S1PRs, whereas Siponimod targets selectively the receptors S1P1 and S1P5 and is beneficial in secondary progressive (SPMS).

While the primary mechanism of S1PR modulators in MS is commonly thought to be via binding to S1PR-1 on T cells resulting in reduced exit of T cells from lymph nodes, there is increasing evidence that S1PR modulation also affects glial cells, astrocytes and oligodendrocytes.

Aims and questions: We asked, if modulation of S1PR by siponimod or fingolimod has direct effects on the production of potentially neuroprotective or repair promoting cytokines. Further, we analyzed, if siponimod or fingolimod regulate the production of inflammatory mediators induced by TNF.

Methods: We cultured primary human astrocytes and astrocytoma cells. Effects of siponimod and fingolimod were determined by ELISA and quantitative RT-PCR.

Results: Siponimod and fingolimod induce release of leukemia inhibitory factor (LIF), which fosters oligodendrocytes. Siponimod and fingolimod reduce the TNF-induced production of the B cell fostering cytokine BAFF and of the chemokine IP-10/CXCL10, which is implicated in the recruitment of immune cells.

Conclusion: Regulation of astrocytes might contribute to the therapeutic effects of S1PR modulation in MS. This might be facilitated by induction of neuroprotective factors, e.g. LIF and the reduction of immune cell recruiting factors, e.g. CXCL10 under inflammatory conditions.

This work was funded by the DFG (SFB-TR128) and by Novartis Pharma GmbH.



Demographic patterns of MS patients using BRISA – an MS specific app in Germany

Preetha Balakrishnan¹, Jannis Groenberg², Elizabeth Jacyshyn-Owen¹, Markus Eberl¹, Benjamin Friedrich¹, Natalie Joschko³, Tjalf Ziemssen⁴

¹Temedica GmbH, München, Deutschland; ²Kineo GmbH, Berlin, Deutschland; ³Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁴University Clinic Carl Gustav Carus & Dresden University of Technology, Center of Clinical Neuroscience, Dresden, Deutschland

Background: Multiple Sclerosis (MS) is one of the most common neurological disorders with a high incidence rate in Germany. It is a chronic and progressive neurological autoimmune disease affecting the central nervous system to varying extents. This severely impacts the quality of life of patients impairing their day-to-day activities over a course of time. BRISA is a digital app specifically designed to help MS patients in Germany track their disease course by regularly monitoring symptoms. In this study, we aimed to comprehensively understand the demographic and health-related characteristics of BRISA users.

Methods: Demographic and health-related data provided by 2095 patients/users during onboarding were analyzed to describe patient characteristics such as gender, age, type of MS and medication. Using the symptoms tracked during the course, their distribution based on age, and time since diagnosis were studied. Additionally, the probability of symptom pairs tracked together were also analyzed, based on the type of MS. Significant differences in proportions across different study groups were statistically evaluated using a pairwise chi-square test.

Results: Users of the BRISA app are predominantly females between the age of 26–55 years. Relapsing-remitting MS (RRMS) was the most prevalent form of MS observed within this cohort. The time since MS diagnosis commonly varied between 0–30 years. The standard first-line category 1 drugs were most frequently used followed by the high-efficacy category 3 drugs (such as monoclonal antibodies). The relative frequencies of use of category 1 and category 2 drugs (such as spingosine-1-phosphate receptor modulators) significantly altered with time since diagnosis, whereas the relative frequency of use of category 3 drugs remained unchanged.

Fatigue, concentration disorders, tingling, forgetfulness, and pain were the top 5 symptoms that mainly affected users. While the relative frequency of these symptoms did not depend on age, it seemed to depend on the time since diagnosis. Novel symptom pairs such as concentration disorders-tingling and fatigue-tingling were frequently tracked by RRMS patients in comparison to primary progressive MS patients.

Conclusion: The results from this descriptive study highlight the diversity among MS patients and the need for extensive cohort characterization in a real-world scenario. In-depth analysis could also help in identifying novel insights that could aid in disease management.

Lebensqualität bei inflammatorischen Neuropathien - Übersetzung und Validierung der deutschen Version eines krankheitsspezifischen Fragebogens (IN-QoL)

Zornitsa Gasz¹, Anna Kordes¹, Jil Brünger¹, Jeremias Motte¹, Thomas Grüter¹, Anna Lena Fisse¹, Kalliopi Pitarakoili¹, Ralf Gold¹, Miriam Fels¹, Elena Enax-Krumova²

¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Germany; Immune-mediated Neuropathies Biobank (INHIBIT), Ruhr-University Bochum, Germany, Bochum, Deutschland; ²Immune-mediated Neuropathies Biobank (INHIBIT), Ruhr-University Bochum, Germany; Department of Neurology, Bergmannsheil University Hospital, Ruhr-University Bochum, Germany, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Lebensqualität (QoL) ist ein wichtiger Outcome-Parameter bei inflammatorischen Neuropathien, der mit Hilfe von Fragebögen bewertet werden kann. Der intervallbasierte Fragebogen zur Lebensqualität bei inflammatorischen Neuropathien (IN-QoL) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei inflammatorischen Neuropathien, ist jedoch nur in englischer Sprache verfügbar. Ziel dieser Studie war es, eine deutsche Version des IN-QoL zu erstellen und zu validieren.

Methoden: Der IN-QoL wurde zunächst ins Deutsche übersetzt. Anhand dessen wurde die Lebensqualität von 134 Patienten und Patientinnen mit inflammatorischen Neuropathien zweimal mit Abstand von 14 Tagen erfasst. Zur Validierung des übersetzten Fragebogens korrelierten wir die Baseline-Ergebnisse mit den zum selben Zeitpunkt erhobenen Ergebnissen des Short-Form 36 (SF-36), einem validierten Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Spearman's rho Korrelationstest). Die interne Konsistenz des deutschen IN-QoL wurde mit Hilfe von Cronbachs Alpha getestet, getrennt für die Antworten, die die Bereiche funktionale und mentale Lebensqualität erfassen. Die Test-Retest-Reliabilität des IN-QoL über 14 Tagen wurde mittels der Inter-Klassen-Korrelation untersucht. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden ausgewertet.

Ergebnisse: Die interne Konsistenz der Übersetzung war gut (Cronbachs Alpha 0,85; n=101 für den mentalen und 0,80; n=120 für den funktionalen Teil). Die Korrelation des IN-QoL (n=134) mit dem SF-36 (n=124) war ebenfalls gut (für die mentale Summenskala: r=0,61, p<,001; für die funktionale Summenskala: r=0,67, p<,001). Die Test-Retest-Reliabilität für die Testwiederholung nach 14 Tagen war hoch mit einer Korrelation von 0,89 (n=69) für den funktionellen und 0,74 (n=67) für den mentalen Teil.

Schlussfolgerungen: Wir haben eine übersetzte, deutsche Version des IN-QoL als krankheitsspezifischen Fragebogen zur Lebensqualität validiert, der nun deutschsprachigen Patienten und Patientinnen mit inflammatorischen Neuropathien zur Verfügung steht.



515

Phase 3 OPTIMUM study of Ponesimod compared with Teriflunomide: Results in female patients with relapsing multiple sclerosis

Robyn Jones¹, Ibrahim Turkoz², Maria Ait Tihyaty², Allitia Dibernardo², Maria Houtchens³, Eva Havrdová⁴

¹Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, United States; ²Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, United States;

³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Department of Neurology, Boston, MA, United States; ⁴First Medical Faculty, Charles University, Department of Neurology, Staré Město, Prague, Czech Republic

Background: Multiple Sclerosis (MS) is more prevalent in women (3:1 predominance). Sex-specific efficacy analyses for disease modifying therapies, however, are typically not performed.

Objectives: Post hoc analysis of efficacy in the female MS population from the phase 3, multicenter, double-blind, active comparator, randomized OPTIMUM study of ponesimod vs teriflunomide.

Methods: Patients with relapsing MS were randomized (1:1) to ponesimod 20 mg or teriflunomide 14 mg once-daily for up to 108 weeks. Annualized relapse rate (ARR) was the primary endpoint. Secondary endpoints were change in symptom domain of Fatigue Symptom and Impact Questionnaire-Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ-RMS), number of combined unique active MRI lesions per year (CUALs), and time-to-12- and 24-week confirmed disability accumulation (CDA). The percentage change in brain volume and no evidence of disease activity (NEDA-3 and NEDA-4) status were exploratory end points. Safety and tolerability were assessed.

Results: In the OPTIMUM study, a total of 1133 patients were randomized, of which, 735 female patients received ponesimod 20 mg (363; 49.4 %) or teriflunomide 14 mg (372; 50.6 %) once-daily for 108 weeks. Mean age was 37 years in both groups and disease characteristics were similar. The relative rate reduction (RRR) in females, for ponesimod vs teriflunomide in the annualized relapse rate (primary endpoint) was 33 % (0.192 vs 0.286, $p < 0.002$).

The mean difference in FSIQ-RMS for females receiving ponesimod vs teriflunomide was -4.34 (0.12, 4.46; $p < 0.003$). The RRR for ponesimod vs teriflunomide in CUAL for females was 40 %; (1.45 vs 2.41, $p < 0.0001$) and the reduction in time to 12- and 24-week CDA risk estimates was 17 % (10.7 % vs 12.9 %; $p = 0.38$) and 9 % (8.8 % vs 9.7 %; $p = 0.69$), respectively. Brain volume loss in females at week 108 was lower by 0.42 % (-0.82 % vs -1.23 %; $p < 0.0001$); the odds ratio for NEDA-3 was 1.65 (26.9 % vs 18.2 %; $p = 0.006$) and 2.22 (14.2 % vs 6.9 %; $p = 0.001$) for NEDA-4. At least one treatment-emergent AE was reported in 89.0 % and 90.1 % and serious AEs in 8.8 % and 8.1 % in ponesimod and teriflunomide female patients respectively. Treatment discontinuations due to adverse events in the ponesimod group was 29 (8.0 %) and 23 (6.2 %) with teriflunomide. No deaths occurred.

Conclusion: In this post hoc analysis, similar to the overall study results, ponesimod in females was more effective than comparator at reducing ARR, fatigue, MRI activity, and brain volume loss but not confirmed disability accumulation. ponesimod was also more effective at achieving no evidence of disease activity status. The safety profile was similar with previous safety observations of other S1P receptor modulators.

Relevanz des brain derived neurotrophic factor für die Wirkung von Siponimod in der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis

Hasan Hendek¹, Alina Blusch¹, Neele Heitmann¹, Sarah Oberhagemann¹, Xiomara Pedreiturria¹, Seray Demir¹, Ralf Gold¹, [Simon Faissner¹](#)

¹Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Für progrediente Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) gibt es wenige zugelassene Therapieoptionen. Eine für die sekundär-chronisch progrediente MS zugelassene Substanz ist der Sphingosin-1-Phosphat-1 und -5 Rezeptor-Modulator Siponimod. Bisher ist nicht verstanden, ob die Wirkung auch über das Neurotrophin *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) vermittelt wird. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Siponimod seine Wirkung bei Mäusen mit einer BDNF-Defizienz in T-Zellen und Makrophagen/Mikroglia in einem MS-Mausmodell entfalten kann.

Ziele: Untersuchung der Bedeutung von BDNF für die Wirksamkeit von Siponimod.

Fragestellung: Ist die Wirkung von Siponimod in der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (EAE) in Mäusen mit BDNF-Defizienz in T-Zellen und Makrophagen/Mikroglia attenuiert?

Methoden: Die Versuche wurden vom LANUV genehmigt (81-02-04-2019.A425). Es erfolgte die Immunisierung mit MOG₃₅₋₅₅ in Wildtyp-Tieren (WT) sowie partiell BDNF-defizienten Tieren mit einer BDNF-Defizienz in T-Zellen und Makrophagen/Mikroglia (CLF). Siponimod wurde oral per Schlundierung appliziert, die Tiere wurden täglich gescored und gewogen. Es erfolgte eine Siponimod-Titration in WT-Tieren (0,45; 1 und 4 µg/Tag). In CLF-Tieren wurde Siponimod in einer suboptimalen Dosierung von 0,45 µg/Tag appliziert. Die Immunzellen aus Blut, Milz und Lymphknoten wurden mittels Durchflusszytometrie auf Lymphozytensubpopulationen analysiert.

In vitro erfolgten Neurotoxizitätsuntersuchungen an Neuronen aus embryonalen Hinterwurzelganglien (DRGs). DRGs wurden mit Überstand von Splenozyten aus EAE-Tieren inkubiert. In dieser Versuchsreihe wurde 1µg/Tag Siponimod verwendet. Die Viabilität und Apoptose-Aktivität wurden mittels ATP-Glo- und Caspase-Glo- Assays analysiert. Es erfolgte eine Genexpressionsanalyse von Apoptose-, Nekrose- und Inflammationsmarkern mittels qPCR-Analysen.

Ergebnisse: Siponimod führte in WT-Tieren zu einer dosisabhängigen Reduktion des EAE-Scores einhergehend mit positiven Effekten auf den Gewichtsverlauf. Zudem kam es zu einer dosisabhängigen Abnahme der Th- und Tc- Zellen in Lymphknoten und Milz sowie einer dosisabhängigen Zunahme der regulatorischen T-Zellen in den Lymphknoten und einer Abnahme im Blut. In der Dosis von 0,45 µg kam es sowohl bei WT- als auch CLF-Tieren zu einem positiven Effekt auf die EAE ohne Unterschied zwischen WT- und CLF-Tieren. Die BDNF-Defizienz hatte keinen weiteren Effekt auf Immunzellsubpopulationen.

Die Viabilität der Neurone nahm im ATP-Glo-Assay nach Inkubation mit EAE-Splenozytenüberstand von WT und CLF ab; durch Siponimod zeigte sich bei WT ein Trend zu einer gesteigerten Viabilität, der bei CLF signifikant war. Die neuronale Apoptose-Aktivität war bei WT unverändert, nahm jedoch nach Inkubation mit Überstand von CLF unabhängig von der Siponimodbehandlung zu. Apoptose- und Nekrosemarker waren in keiner Kondition beeinflusst. Signalwege der chemotaktischen Zytokine CCL2 und CX3CL1 wurden in Neuronen nach Inkubation mit Splenozytenüberstand hochreguliert und in WT durch Siponimod herunterreguliert, nicht jedoch in der CLF-Kondition.

Schlussfolgerungen: Siponimod induziert dosisabhängig einen protektiven Effekt auf klinische Zeichen der EAE unabhängig von der Expression von BDNF in Immunzellen. Zudem führt die Behandlung mit Siponimod zu einer verminderten Toxizität bei folgender neuronaler Behandlung mit den Überständen von EAE-Immunzellen *in vitro*. Die neuronale Regulation chemotaktischer Signalwege wird BDNF-abhängig durch Siponimod beeinflusst. Zusammenfassend unterstützen diese Daten, dass BDNF einen relevanten Mediator für die immunmodulatorische Wirkung von Siponimod darstellt.



545

Die Bedeutung des NMDA-Rezeptor-Antikörper-spezifischen Index für Diagnose, Schweregradeinteilung und Prognose bei Patientinnen und Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Konstantin F. Jendretzky¹, Martin Hümmert¹, Karin Fricke¹, Nora Möhn¹, Marina Gingele², Corinna Trebst¹, Thomas Skripuletz¹, Stefan Gingele¹, Kurt-Wolfram Sühs¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine immunvermittelte Erkrankung, welche mit IgG-Antikörpern gegen die GluN1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors einhergeht. Die Diagnose erfolgt bei suggestiver Klinik und vorliegendem positiven Antikörperbefund. Unklare Konstellationen stellen unter anderem Patienten und Patientinnen mit einer konkurrierenden, parallel vorliegenden zentral nervösen Autoimmun-Erkrankung dar, sowie Fälle mit NMDA Nachweis im zellbasierten Assay, bei jedoch unauffälliger Immunhistochemie. Daten über das Heranziehen eines Antigen-spezifischen Indexes (AI) gebildet aus Liquor- und Serum- Werten, sowie die mögliche diagnostische Wertigkeit dieses Parameters liegen bisher nicht vor.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es, in einer Kohorte mit Patienten und Patientinnen mit positivem anti-NMDA-Rezeptor- Antikörperbefund die entsprechende AI Höhe zu berechnen und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren, um die mögliche diagnostische Relevanz des AI zu beleuchten.

Fragstellung: Korreliert die Höhe des AI bei Erstvorstellung vor Therapie mit dem klinischen Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit positivem anti-NMDA-Rezeptor- Antikörperbefund und kann dieser als diagnostische Methode herangezogen werden?

Methoden: Es wurden Patient*innen, berücksichtigt die zwischen 2009 und 2021 in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover aufgenommen wurden, und bei welchen entweder im Serum und/oder Liquor der Nachweis von anti-NMDA-Rezeptor-Immunglobulin G erfolgte. Als positiver Befund wurde ein Serumtiter ab 1:10 gewertet, im Liquor wurde bereits der unverdünnte Nachweis als positiv gewertet. Die Bestimmung der intrathekal gebildeten Fraktion der NMDAR-Antikörper (Qspec) erfolgte nach Reiber und Lange. Die Berechnung des NMDAR-IgG-Liquor/Serum-AI erfolgte nach der Formel Q_{spec}/Q_{IgG} .

Im Falle einer intrathekalen IgG-Produktion ($Q_{IgG} > Q_{lim}$), wurde der AI als Q_{spec}/Q_{lim} berechnet. Der Cut-off-Wert für einen positiven AI wurde auf der Grundlage der Titterskala auf Werte > 4 festgelegt. Zur Bestimmung des Ausmaßes der klinischen Funktionseinschränkung wurde die modifizierte Rankin-Skala (mRS) genutzt.

Ergebnisse: In einer Kohorte von 42 Patienten und Patientinnen mit Nachweis von anti-NMDAR-Antikörpern betrug das Durchschnittsalter der Patienten und Patientinnen 34 Jahre, 71 % ($n=30$) hiervon Frauen. Es wurden kategorische Gruppen definiert, die sich danach richteten, (a) ob ein positiver oder negativer NMDAR-AI-Befund vorlag und (b) ob die diagnostischen Kriterien für eine definitive und/oder wahrscheinliche anti-NMDAR-Enzephalitis gemäß Graus et al. Jahr erfüllt oder nicht erfüllt waren. Von 31 Patienten und Patientinnen mit bei Erstvorstellung berechnetem AI Wert erfüllten 18 (58%) diese Kriterien. 13 (42%) der Patienten und Patientinnen erfüllten diese nicht.

Es gab keine überproportionale Häufigkeit von NMDAR-AI-positiven Befunden in der Gruppe mit Patienten und Patientinnen, die die Diagnosekriterien erfüllten im Vergleich zu der Gegengruppe ($p = .05$). Hinsichtlich der klinischen Funktionseinschränkung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der AI-Höhe und dem jeweiligen mRS Wert nachgewiesen werden ($r_s = .091$; $p = .57$).

Interessanterweise wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Liquor-Antikörpertiter und dem mRS-Wert zum Zeitpunkt der Probenentnahme festgestellt ($r_s = .42$; $p = .0032$). Um die Höhe des AI mit dem klinischen Verlauf von 17 Patienten und Patientinnen mit einem medianen Follow-up von 15 Monaten durchzuführen wurde ein Delta-mRS-Wert gebildet, der sich aus dem mRS-Wert der Erstvorstellung minus dem der letzten erfassten Vorstellung zusammensetzte. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Delta-mRS und AI ($r_s = -.09$, $p = .16$)

Schlussfolgerungen: Es konnten höhere Liquor-Antikörpertiter bei initial stärker beeinträchtigten anti-NMDAR-Enzephalitis-Patienten und Patientinnen nachgewiesen werden. Die AI-Höhe korreliert weder mit der Erkrankungsschwere, noch mit dem Erkrankungsverlauf.

547

Evaluierung der protektiven Eigenschaften von Natriumkanalblockern und Monoaminoxidase-B-Inhibitoren in präklinischen Modellen retinaler Neurodegeneration

Michael Dietrich¹, Mustafa Sindi¹, Thomas Müntefering¹, Vera Döbelmann¹, Christina Hecker¹, Andrea Issberger¹, Holger Stark², Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹, Philipp Albrecht¹

¹Heinrich-Heine Universität, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Heinrich-Heine Universität, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten autoimmunen Erkrankungen und führt durch axonale und neuronale Degeneration zu chronischer Behinderung (Reich et al. 2018). In einer EAE Studie mit dem nicht-selektiven MAO-Hemmer Phenelzin konnte der klinische Verlauf abgemildert werden (Musgrave et al. 2011). Die Blockierung von Na⁺-Kanälen bewahrt Axone vor Degeneration durch Schutz vor einem Energiedefizit (Bechtold et al. 2004), zudem wurde eine direkte Wirkung auf Mikroglia in vitro nachgewiesen (Craner et al. 2005). In einer aktuellen Publikation (Morsali et al. 2013) und unseren eigenen, laufenden Untersuchungen wurden schützende Effekte des kombinierten Monoaminoxidase (MAO)-B-Inhibitoren und Natriumkanalblockers Safinamid, sowie des Natriumkanalblockers Flecainid in entzündlich-degenerativen Tiermodellen identifiziert.

Ziele: Es sollen potentielle protektive Wirkmechanismen dieser Substanzklassen in zwei Tiermodellen der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) untersucht werden. Durch die Hinzunahme des Natriumkanalblockers Flecainid sowie dem reinen MAO-B Hemmers Rasagilin, werden wir in der Lage sein, zu unterscheiden, ob die vorteilhaften Effekte von der Kanalblockierung oder der MAO-B-Hemmung herrühren.

Fragestellung: Beeinflusst die Behandlung von EAE Tieren mit MAO-B Inhibitoren und/oder Natriumkanalblockern den Krankheitsverlauf?

Methoden: Die mit Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), Fragment 35-55 induzierte EAE in 8 Wochen alten, weiblichen C57Bl/6J, sowie NOD Mäusen dient als Tiermodell für MS. Die Tiere wurden beginnend mit der Immunisierung täglich mit Safinamid (8 mg/kg, o.s.), Rasagilin (8 mg/kg, o.s.) oder Flecainid (30 mg/kg, s.c.), sowie der passenden Vehikel-Kontrolle behandelt.

Für die Untersuchung der Netzhautdegeneration wurde die optische Kohärenztomographie (OCT) genutzt. Der optomotorische Reflex wurde als funktionelle Messung zur Analyse der Sehfähigkeit herangezogen. Des Weiteren wurden histologische Färbungen des Sehnervs (Iba1, CD3, MBP) und der Retina (Brn3a) angefertigt. Eine ausführliche Immunphänotypisierung wurde mittels Durchflusszytometrie durchgeführt.

Ergebnisse: Sowohl im MOG35-55xC57Bl/6 also auch im MOG35-55xNOD EAE Modell verbesserten Safinamid und Flecainid den klinischen Verlauf. Messungen des visuellen Systems zeigten eine reduzierte Degeneration von retinalem Gewebe sowie eine verbesserte Sehfunktion der Mäuse. Die Ergebnisse der Immunphänotypisierung zeigten einen Effekt von Flecainid auf die B-Zellen, sowie die Mikroglia Zellpopulation im ZNS, sowie auf B-Zellen in der Milz.

Schlussfolgerungen: Der verbesserte Krankheitsverlauf lässt sich nach ersten Ergebnissen eher auf die Blockierung von Natriumkanälen als auf eine MAO-B Hemmung zurückführen.

Literatur:

Bechtold DA et al., (2004) Axonal protection using flecainide in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol* 55:607–616



- Craner MJ et al., (2005) Sodium channels contribute to microglia/macrophage activation and function in EAE and MS. *Glia* 49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15390090/>
- Morsali D et al., (2013) Safinamide and flecainide protect axons and reduce microglial activation in models of multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 136:1067–1082
- Musgrave T et al., (2011) The MAO inhibitor phenelzine improves functional outcomes in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Brain, behavior, and immunity* 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21723939/>
- Reich DS et al., (2018) Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 378:169–180

553

Pregnancy outcomes in female patients exposed to SC Peginterferon beta-1a and IM Interferon beta-1a reported in a German patient support programme – Results from the post-authorisation safety study PRIMA

Yvonne Begus-Nahrmann¹, Kirsi Taipale², Gabriele Niemczyk³, Karin Rehberg-Weber³, Juliane Klehmet⁴

¹Audimedes, Göttingen, Deutschland; ²Biogen GmbH, Drug Safety Germany, München, Deutschland; ³Biogen GmbH, Medical Affairs Neurology, München, Deutschland; ⁴NeuroCure Clinical Research Center Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Interferon beta (IFN β) therapies are well-established disease-modifying treatments for patients with relapsing multiple sclerosis (MS). Based on data from clinical evidence coming from two huge cohort studies, a label change became applicable for the class of IFN β therapies in 9/2019: If clinically needed, use of IFN β may be considered during pregnancy. IFN β can be used during breast-feeding.

Objective: To assess pregnancy outcomes of women exposed to IFN β therapies, breast-feeding practices and MS disease activity before and during pregnancy and postpartum.

Methods: The post-authorisation safety study PRIMA was conducted from 4-10/2021. German pregnancy data were available from MS patients treated with peginterferon beta-1a (PegIFN β -1a) or intramuscular IFN β -1a registered in the MS Service Center patient support program (PSP) collected from 9/2014-10/2020.

A pregnancy form was completed upon patients' report of pregnancy; data from births and infants was collected after the expected date of the pregnancy outcome. To systematically collect pregnancy outcome data, MS patients reporting "live birth" outcomes completed a standardised questionnaire via telephone interview.

The primary objective was to evaluate the impact of exposure to PegIFN β -1a or IFN β -1a before and during pregnancy on pregnancy outcome.

Results: A total of 426 women reporting 542 pregnancies were enrolled and documented in a validated database. Mean age \pm standard deviation was 32.9 \pm 4.7 years (range 19-50). IFN exposure was documented during 374 pregnancies. Treatment was paused or stopped during 57.7 % of pregnancies, taken continuously before and during 8.7 %, and started during 2.6 % of pregnancies (31 % stopped before pregnancy or unknown).

The outcome of 466 pregnancies (86.0 %) was a live birth (78.2 without defect, 2.8 % with defects, 5.0 % born prematurely). Spontaneous abortion occurred in 10.3 % and elective termination in 2.6 %. Five babies (0.9 %) were stillborn.

Complications during pregnancy occurred in 110 cases (20.3 %).

A total of 162 women completed the questionnaire for 192 live births (53.1 % male) within the prospective study part.

Mothers restarted IFN therapy or switched to another MS therapy postpartum in 51.0 % and 14.1 % of cases, respectively. The time of IFN restart was heterogenous (<1 week to \geq 12 months postpartum), whereas among those who switched treatment, 33.3 % waited \geq 12 months. Relapses occurred during 16 pregnancies (8.3 %), predominantly during the second trimester. Up to 18 months postpartum relapses remained low.

In total, 158 children (82.3 %) were breastfed, 12.7 % exclusively up to 6 months, 21.5 % of them during their mother's IFN exposure. During lactation, the mothers of 138 children (87.3 %) remained relapse-free as did the mothers of 102 children (64.6 %) after introduction of supplementary feeding. Among the group of breastfed children during IFN intake of the mother (n=34), mothers suffered relapses in 3 cases (8.8 %).

Conclusions: Overall, the prevalence of spontaneous abortions and congenital anomalies of females under IFN β exposure was within the range reported for the general population. Most registered pregnancies occurred before label change, the majority of mothers paused IFN during pregnancy and breastfeeding. The low number of relapses corroborates data indicating a reduced relapse risk during pregnancy and lactation. These real-world data from a PSP confirm European and Scandinavian registry data.

566

Neural substrates of grey-to-white matter junction abnormalities in multiple sclerosis

Gabriel Gonzalez Escamilla¹, Raya Aboudargham¹, Dumitru Ciolac¹, Lara Molina Galindo¹, Felix Luessi¹, Stefan Bittner¹, Frauke Zipp¹, Sven Meuth², Muthuraman Muthuraman¹, Vinzenz Fleischer¹, Udo Dannlowski³, Sergiu Groppa¹

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

²Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ³University of Münster, Münster, Deutschland

Background: Multiple sclerosis (MS) affects both the white matter and the grey matter, damage that is reflected as highly debilitating functional impairment that worsens over time, however, the exact pathophysiological mechanisms underlying neuroinflammation and neurodegeneration in MS, particularly in the interface between the grey and white matter remain elusive.

Aim: To evaluate a new algorithm to detect MS-related pathology in the junction between the grey and white matter and the possible underlying substrates.

Questions: We hypothesized that grey-to-white matter (GW)-junction present higher blurring in MS patients. Further we hypothesize that GW-junction abnormalities in MS patients' associate with microstructural properties (myelin and cell integrity) and lesion localization.

Methods: Whole brain structural T1w-MRI data of a total of 180 MS patients (mean age 34.6 \pm 10.3, 119 female, mean disease duration 2.8 \pm 4.4) and 202 age- and sex-matched healthy individuals (mean age 35.7 \pm 12.5, 120 female) were acquired to reconstruct the GW-junction by means of a newly introduced method highlighting GW blurring. T1w and FLAIR images were used to segment hypointensities using FreeSurfer (v6; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) and neuroinflammatory lesions in the WM and GM using the LST toolbox (<https://www.applied-statistics.de/lst.html>).

Diffusion imaging was used to compute radial diffusivity, as marker of myelin integrity, mean diffusivity, as marker of membrane integrity, and fractional anisotropy, as markers of general microstructural integrity. Associations between junction abnormalities and lesions and measures of morphometric integrity (diffusion-derived microstructure and cortical thickness) were evaluated. See Figure 1 for an overview on the methods.

Results: Compared to healthy individuals, MS patients showed wide ranges GW-junction blurring in temporal and somatomotor cortices. In MS patients, GW-junction blurring was strongly associated with neuroinflammatory lesions in the GM, as well as with myelin integrity. Less marked associations were attested with neuroinflammatory and neurodegenerative lesions in the WM and no associations appeared with cortical thickness.

Conclusions: Overall, we present a new algorithm that allows to evidencing GW-junction blurring in MS patients, possibly highlighting the neuroinflammatory demyelinating axis of the disease. Evaluation of the GW-junction may be developed into an automatically driven robust quantification of ongoing pathology, and strongly associated cognitive impairment.

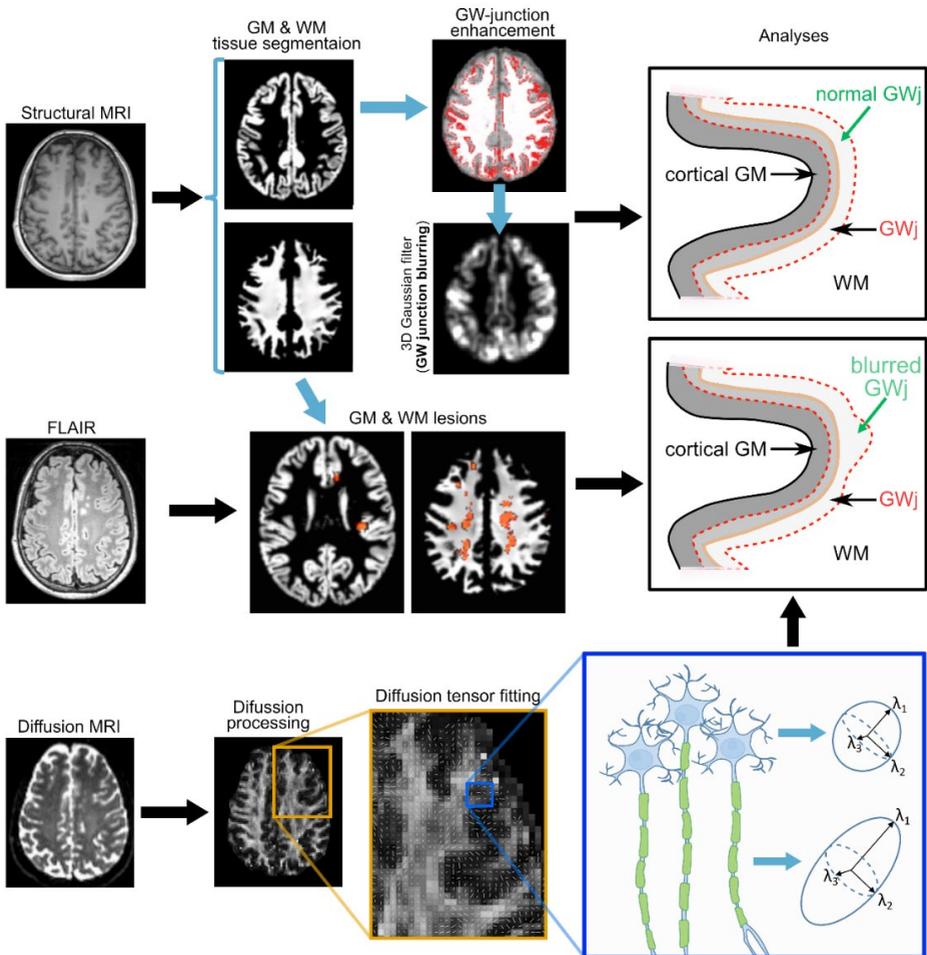


Figure 1. Study pipeline. Individual MRI for all participants were analyzed using a novel method to evaluate grey-to-white matter (GW)-junction integrity. This method is based on the segmentation of brain GM and WM tissue from structural MRI (Upper panel). GW-junction integrity was then combined with delineations of lesions on the grey and white matter (middle panel), as well as with markers of microstructural integrity based on the modelling of water diffusion tensors on diffusion imaging (lower panel).

Neuroprotektive Wirkung von RP-101074 im präklinischen nicht-inflammatorischen Neurodegenerationsmodell

Mustafa Sindi¹, Christina Hecker¹, Andrea Issberner¹, Sven Günther Meuth¹, Michael Dietrich¹, Philipp Albrecht¹
¹UKD - Klinik für Neurologie, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Bei Multiple Sklerose (MS) wird die chronische Behinderung wesentlich durch axonale und neuronale Degeneration bedingt. Diese sind für konventionelle immunsuppressive und die meisten immunmodulatorischen Therapien nicht erreichbar. Es konnte gezeigt werden, dass selektive Sphingosine-1-Phosphat Rezeptor (S1PR) 1 und 5 Modulatoren positive Effekte auf progressive MS haben (Kappos et al., 2018). In dieser Studie soll RP-101074, ein solcher S1PR1/5 Modulator, im nicht-inflammatorischen Tiermodell für Neurodegeneration, dem Licht-induzierten Photorezeptorverlust, auf seine neuroprotektive Wirkung hin untersucht werden.

Ziele: Um zu untersuchen, ob RP-101074 neuroprotektive Effekte induziert, wird seine Wirkung im nicht-inflammatorischen Modell des Licht-induziertem Photorezeptorverlust analysiert.

Fragestellung: Zeigt RP-101074 im nicht-inflammatorischen Tiermodell eine positive Wirkung auf die Neurodegeneration?

Methoden: Für den Licht-induzierten Photorezeptorverlust (Li-PRL) werden 6 Wochen alte, weibliche C57Bl/6J und CX3CR1GFP transgene Mäuse verwendet. CX3CR1GFP transgene Mäuse exprimieren unter Kontrolle des CX3C Rezeptor 1 Promoters ein grün fluoreszierendes Protein (GFP), sodass myeloide Zellen, also Monozyten, Makrophagen und Mikroglia, fluoreszenzmarkiert sind. Vor der Bestrahlung mit einer LED Kaltlicht-Lampe werden die Pupillen mit 0.5 % Tropicamide/ 2.5 % Phenylephrine geweitet und die Augen mit Augengel behandelt, um Dehydrierung und Kataraktbildung zu verhindern. Beide Augen werden für 30 Minuten bei maximaler Intensität und komplett geöffneter Blende bestrahlt (600 Lumen ab Lichtquelle). Der Abstand zwischen Lichtquelle und Auge beträgt 1 cm und 0,5 cm. Der Durchmesser der inneren retinalen Schicht (IRL) und die Sehfunktion - als Indikatoren für Neurodegeneration bzw. Neuroprotektion (Dietrich et al., 2019) - werden mittels optischer Kohärenztomographie (OCT), confocal scanning laser ophthalmoscopy (cSLO) und optomotorischem Reflex (OMR) mehrfach nach der Bestrahlung, zu festgelegten Zeitpunkten, untersucht und mit Baseline-Messungen verglichen. Histologische Untersuchungen werden als Endpunktanalyse durchgeführt. Die Mäuse werden täglich, vom Tag der Bestrahlung bis zum Ende des Versuchs nach 6 Wochen, über eine Schlundsonde mit RP-101074 behandelt (0,3 mg/kg und 1 mg/kg). Durch die Verwendung der CX3CR1GFP Mauslinie kann die Aktivität, sowie die Zellmorphologie von CX3CR1+ myeloiden Zellen longitudinal in der Retina analysiert werden, um Aussagen über die Auswirkungen der RP-101074 Behandlung auf Mikrogliazellen formulieren zu können.

Ergebnisse: Die Behandlung mit RP-101074 zeigt einen positiven Effekt sowohl auf die Dicke der inneren retinalen Schichten sowie auf die Sehfunktion. Des Weiteren zeigt RP-101074 eine Aktivitäts-modulierende Wirkung auf Mikroglia- bzw. CX3CR1+-Zellen. Präsentiert werden OMR, OCT, cSLO (CX3CR1GFP) Daten, sowie histologische Analysen.

Schlussfolgerungen: Prophylaktische RP-101074 Behandlung hat eine neuroprotektive Wirkung im präklinischen, nicht inflammatorischen Li-PRL Tiermodell.

Referenzen:

Kappos, L., Bar-Or, A., Cree, B.A.C., Fox, R.J., Giovannoni, G., Gold, R., Vermersch, P., Arnold, D.L., Arnould, S., Scherz, T., Wolf, C., Wallström, E., Dahlke, F., EXPAND Clinical Investigators, 2018. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Lond. Engl.* 391, 1263–1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6

Dietrich, M., Hecker, C., Hilla, A., Cruz-Herranz, A., Hartung, H. P., Fischer, D., Green, A., Albrecht, P. Using Optical Coherence Tomography and Optokinetic Response As Structural and Functional Visual System Readouts in Mice and Rats. *Vis. Exp.* (143), e58571, doi: 10.3791/58571 (2019).



589

Charakterisierung von Patienten- und Behandlungsmerkmalen bei Patientinnen und Patienten mit SPMS und Patientinnen und Patienten mit dem Risiko SPMS zu entwickeln in der klinischen Routine: Finale Ergebnisse der PANGAEA 2.0 EVOLUTION-Studie

Veronika Eva Winkelmann¹, Tjalf Ziemssen², Cordula Weiß¹

¹Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Bis heute ist die Diagnose von Patienten und Patientinnen mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) und insbesondere die Identifizierung der Übergangsphase von schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zu SPMS eine Herausforderung, da zuverlässige klinische Diagnosekriterien und -instrumente fehlen oder noch nicht etabliert sind.

Ziele: Ziel der PANGAEA 2.0 EVOLUTION Studie war es klinische Parameter und Fragebogen-Daten von Patienten und Patientinnen mit RRMS, die ein hohes Risiko haben, eine SPMS zu entwickeln, zu bewerten und mit diagnostizierten SPMS-Patienten und Patientinnen zu vergleichen, um den Übergang zwischen diesen beiden Stadien der MS zu charakterisieren.

Methoden: In der prospektiven nicht-interventionellen Studie PANGAEA 2.0 EVOLUTION wurden 600 Patienten und Patientinnen mit SPMS oder RRMS mit hohem Risiko für SPMS unabhängig von der Behandlung bis zu 2 Jahre lang beobachtet. Da es keine Standardkriterien für den Übergang von RRMS zu SPMS gibt, wurden die Patienten und Patientinnen nach einer umfassenden Bewertung der Symptome gemäß der täglichen Praxis von den Ärzten den beiden Armen „Hochrisiko für SPMS“ oder „SPMS“ zugeordnet. In Abstand von 6 Monaten wurden klinische Routinemessungen, Lebensqualität und sozioökonomische Parameter dokumentiert.

Ergebnisse: Hier werden die finalen Ergebnisse der 600 Patienten und Patientinnen vorgestellt, einschließlich der Baseline-Daten und Follow-up-Daten von bis zu 24 Monaten. Erste Zwischenanalysen haben gezeigt, dass SPMS-Patienten und Patientinnen älter sind als RRMS-Patienten und Patientinnen mit erhöhtem SPMS-Risiko (53,6 vs. 49,5 Jahre), eine längere Krankheitsdauer haben (17,2 vs. 13,8 Jahre) und einen höheren EDSS (5,1 vs. 4,2). Die Kognition (bewertet durch SDMT) und die motorische Fatigue (bewertet durch den FSMC) sind bei SPMS-Patienten und Patientinnen stärker ausgeprägt (SDMT: 38,0 SPMS vs. 43,0 hohes Risiko für SPMS; FSMC: 68,1 SPMS vs. 63,9 hohes Risiko für SPMS). Hier werden wir diese Daten erweitern, um zu zeigen, wie sich die Patienten und Patientinnen in den beiden Gruppen während des Beobachtungszeitraums von bis zu 24 Monaten entwickelt haben.

Schlussfolgerungen: PANGAEA2.0 EVOLUTION ermöglicht den Vergleich von SPMS-Patienten und Patientinnen-Profilen mit RRMS-Patienten und Patientinnen, die ein Risiko für SPMS haben, in einem realen, aber gut strukturierten Umfeld. Die Kombination von klinischen und nicht-klinischen Parametern für ein Patienten- und Patientinnenprofil kann dazu beitragen, Standardkriterien für die Frühdiagnose und die Therapie von SPMS-Patienten und Patientinnen festzulegen.

AMASIA-Studie: Real-World-Daten zur Optimierung der MS-Therapie mit Siponimod

Olaf Hoffmann¹, Herbert Schreiber², Luisa Klotz³, Martin S. Weber⁴, Tjalf Ziemssen⁵, Cordula Weiß⁶

¹St. Josefs-Krankenhaus, Potsdam, Deutschland; ²Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis, Ulm, Deutschland;

³Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland;

⁵Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland; ⁶Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Fortschreitende motorische Funktionsstörungen und kognitiver Abbau sind typische Merkmale der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS). Siponimod, ein selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, ist in der EU speziell für die Behandlung von aktiver SPMS zugelassen.

Ziele: Die nicht-interventionelle AMASIA-Studie soll reale Erkenntnisse über die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod sowie über die Auswirkungen auf die Lebensqualität liefern.

Methoden: Eine große Kohorte mit Siponimod behandelter aktiver SPMS-Patienten wird über 3 Jahre hinweg beobachtet. Alle 6 Monate werden das Fortschreiten der Behinderung und die kognitiven Veränderungen mit Hilfe der Expanded Disability Status Scale (EDSS) und dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT) bewertet. Fragebögen aus der Sicht von Patienten und Patientinnen, Ärzten und Ärztinnen und Angehörigen zum Fortschreiten der Behinderung, zur kognitiven Verschlechterung und zur Lebensqualität werden dokumentiert.

Ergebnisse: In dieser jüngsten Zwischenanalyse werden die Ergebnisse der Therapiewirksamkeit und der Behandlungszufriedenheit von etwa 570 Siponimod-Patienten und Patientinnen vorgestellt, die im Rahmen der AMASIA-Studie 12 Monate nach Beginn der Siponimod-Behandlung in der realen Welt beobachtet wurden. Die Patienten und Patientinnen werden in Untergruppen auf der Grundlage ihrer letzten Vortherapie vor Beginn der Siponimod-Behandlung analysiert, wobei der Schwerpunkt auf Interferonen, Glatirameracetat und oralen krankheitsmodifizierenden Basistherapien (DMTs) (Teriflunomid, Dimethylfumarat) liegt. Frühere Zwischenanalysen deuten darauf hin, dass der EDSS unter der Siponimod-Therapie stabil bleibt, unabhängig vom vorherigen Therapieschema. Die Behandlungszufriedenheit ist erhöht bei Patienten und Patientinnen, die von Interferonen auf Siponimod umgestellt wurden.

Schlussfolgerungen: AMASIA liefert wertvolle Einblicke in die Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit und Behandlungszufriedenheit von aktiven SPMS-Patienten und -Patientinnen, die Siponimod unter realen Bedingungen erhalten, nachdem sie von injizierbaren und oralen MS-Erstlinientherapien umgestellt wurden.

Tolerability and safety analysis of intravenous immunoglobulins (octagam® 5 % and octagam® 10 %) in neurologic indications – Final results of a non-interventional safety study in Germany

Kerstin Engelmann¹, Anette Debes¹, Uwe Münster¹

¹Octapharma GmbH, Langenfeld (Rheinland), Deutschland

Rationale and Background: Intravenous immunoglobulin (IVIg) is applied for antibody substitution in primary or secondary immunodeficiencies and for immunomodulatory therapy in autoimmune diseases. It is recommended for the treatment in different neurologic indications and inflammatory myopathies.

Objectives: From 2014 to 2019 a multicenter, non-interventional safety study was conducted in Germany to assess the tolerability and safety of octagam® 5 % and octagam® 10 %.

Methods: A subgroup analysis of the study population focused on chronic inflammatory demyelinating neuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy (MMN), myasthenia gravis (MG) and different types of myositis was performed.



Results: A total of 5,452 patients were treated with octagam® 5 % or octagam® 10 % in this study. 973 patients (17.8 %) obtained medication for immunomodulatory treatment. From those a subset of 168 patients received in total 6,472 IVIg infusions due to CIDP, MMN, MG, or myositis diagnosis, respectively. Most patients (75 %) were treated with octagam® 10 % whereas 18.5 % received octagam® 5 % and 6.5 % received both octagam® 5 % and octagam® 10 % during observation period.

ADRs were reported for 20 out of 6,472 applied infusions (0.31 %). Serious ADRs were documented for 2 infusions equivalent to 0.03 % of all infusions of the described indications. Hence the majority of ADRs were rated mild to moderate (90 %). Most frequent symptoms were headache, chills and various skin reactions.

Dosing was calculated for a subset of 156 patients who did not change the study medication (octagam® 5 % or octagam® 10 %). It was similar across the analyzed indications: CIDP patients received a median dose of 0.91 g per kg body weight (BW) per treatment cycle with a median time of 4.4 weeks between treatment cycles. MMN patients were treated with a median dose of 0.83 g per kg BW per cycle and a median treatment interval of 3.6 weeks. For MG or myositis patients the administered median dose was 0.94 or 0.86 g per kg BW per cycle and a median time between treatment cycles of 4.4 or 4.0 weeks, respectively.

The median (and maximum number = n_{\max}) of treatment cycles varied considerably between the indications and ranged from 2 treatment cycles in MG ($n_{\max} = 41$) over 11 cycles in CIDP ($n_{\max} = 111$) over 11.5 cycles in myositis ($n_{\max} = 87$) to 34.5 in MMN ($n_{\max} = 266$).

Conclusions: This subgroup analysis demonstrates that the use of both, octagam® 5 % and octagam® 10 %, is well tolerated and safe even in long-term and high dose immunomodulatory treatment of CIDP, MMN, myasthenia gravis and inflammatory myopathies.

596

Ofatumumab, Interferon β 1 und Glatirameracetat als Erstlinienbehandlung im Praxisalltag: Studiendesign und erste Baselinedaten der AIOLOS Studie

Gereon Nelles¹, Carola Wagner²

¹DataMed Klinische Studien GmbH, Köln, Deutschland; ²Novartis Pharma Vertriebs GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Mit Ofatumumab, einem vollhumanen monoklonalen Antikörper gegen CD20, steht eine weitere Therapieoption für die B-Zell depletierende Behandlung von aktiver RMS zur Verfügung. Während im Rahmen der Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II (COMB157G2301 und -2) die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofatumumab versus Teriflunomid in einer repräsentativen RMS-Population gezeigt werden konnte (Hauser et al., NEJM, 2020), fehlen bislang Daten aus der klinischen Routine.

Ziele: Die nicht-interventionelle Studie AIOLOS („Eine nicht-interventionelle Studie zur Evaluation von Injektionstherapien [Ofatumumab, Glatirameracetat und Interferon β 1] bei Patienten und Patientinnen mit subförmiger Multipler Sklerose“) soll Injektionstherapien (Ofatumumab, Interferon β 1 [IFN- β 1] oder Glatirameracetat [GA]) als Erstlinienbehandlung bei therapienaiven RMS-Patienten und Patientinnen mit einer mild/moderater Krankheitsaktivität im klinischen Praxisalltag evaluieren.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektive, offene, multizentrische, zweiarmlige, nicht-interventionelle Studie (NIS) mit 800 Patienten und Patientinnen, die mit einem in Deutschland zugelassenen injizierbaren verlaufsmodifizierenden Erstlinienmedikament für RMS (Ofatumumab, IFN- β 1 oder GA) behandelt werden. Es werden zwei Behandlungsarme beobachtet: 1.) Ofatumumab und 2.) Standarderstlinientherapie (IFN- β 1 oder GA). Um eine vergleichbare Patienten- und Patientinnenpopulation in beiden Studienarmen zu gewährleisten, werden in diese Studie gezielt Patienten und Patientinnen ohne hochaktiven Krankheitsverlauf beobachtet. Über verschiedene Parameter wird die Retentionsrate der beiden Behandlungsarme nach 24 Monaten untersucht.

Ergebnisse: Hier präsentieren wir die Daten der ersten Zwischenanalyse, welche die Patienten- und Patientinnencharakteristika der bis dato eingeschlossenen Patienten und Patientinnen umfasst. Neben demographischen Daten werden relevante klinische Informationen einschließlich Krankengeschichte und die von Patienten und Patientinnen berichteten Daten (z. B. Lebensqualität) präsentiert.

Schlussfolgerungen: Diese Zwischenanalyse zeigt, dass die Kombination aus klinischen Parametern und der Selbsteinschätzungsdaten von Patienten und Patientinnen, einschließlich Lebensqualität und Sozioökonomie, einen detaillierteren Einblick in die mit verschiedenen Injektionstherapien behandelte RMS-Patienten- und Patientinnenpopulation in der klinischen Routine ermöglicht. Somit könnten die Daten der AIOLOS Studie zu einem besseren Verständnis des RMS-Managements in der medizinischen Gemeinschaft beitragen.

607

Anti-EBNA1 IgG titer is not associated with fatigue in multiple sclerosis patients

Michael Fleischer^{1,2}, Helene Schuh^{1,2}, Nela Marie Bickmann^{1,2}, Tim Hagenacker^{1,2}, Thomas Skripuletz³, Melanie Fiedler⁴, Christoph Kleinschnitz^{1,2}, Refik Pul^{1,2}, Jelena Skuljec^{1,2}

¹University Medicine Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland; ²Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Medicine Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ³Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Deutschland; ⁴University Medicine Essen, Institute for Virology, Essen, Deutschland

Background: Fatigue is the most frequent symptom in multiple sclerosis (MS), although still poorly understood due to its complexity and subjective nature. There is an urgent need to identify reliable biomarkers to improve disease prognosis and therapeutic strategies. Epstein-Barr virus (EBV) is the major environmental risk factor associated with MS etiology, and trials with EBV-targeted T cell therapies reduced fatigue severity in MS patients.

Aim: Here, we investigated whether the serum amount of immunoglobulin (Ig)G-specific for EBV antigens could be a suitable prognostic marker for the assessment of MS-related fatigue.

Methods: A total of 194 MS patients were enrolled. We quantified EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) and EBV viral capsid antigen (VCA) immunoglobulin (Ig) G levels and B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) concentration in serum of patients with relapsing-remitting MS (RRMS) and chronic progressive MS (CPMS) and analyzed their correlation with the fatigue aspects and other clinical disease parameters.

Results: A complete EBV seropositivity could be detected in our cohort. After adjusting for confounding variables and covariates, neither EBNA1 nor VCA antibody titers were associated with levels of fatigue, sleepiness, depression, or with any of the clinical values such as expanded disability status scale (EDSS), lesion count, annual relapse rate, or disease duration. However, patients with RRMS had significantly higher EBNA1 IgG titer than those with CPMS, whereas this was not the case under therapies targeting CD20⁺ cells. BAFF levels in serum were inversely proportional to anti-EBNA1 IgG.

Conclusions: Our results show that EBNA1 IgG titer is not associated with the presence or level of fatigue. Whether the increased EBNA1 titer in RRMS has a direct role in disease progression or it is only a consequence of excessive B cell activation remains to be answered in future studies.



622

Ein neuer diagnostischen Algorithmus durch Integration der intrathekalen Fraktion der Freien Leichtketten kappa in den Liquorgesamtbefund

Marie Süße¹, Malte Hannich², Alexander Dressel³

¹Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland; ²Universitätsmedizin Greifswald, Insitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald, Deutschland; ³Carl-Thiem Klinikum Cottbus, Klinik für Neurologie, Cottbus, Deutschland

Hintergrund: Der Nachweis einer intrathekalen humoralen Immunantwort ist ein wichtiger diagnostischer Aspekt bei vielen neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Eine Möglichkeit die intrathekale humorale Immunantwort zu beurteilen ist die quantitative (Auswertung der Immunglobulinkonzentrationen in Quotientendiagrammen) oder qualitative (Darstellung von oligoklonalen Banden) Analyse von Immunglobulinen. Die freien Leichtketten vom Typ kappa (FLCk) im Liquor werden ebenfalls als Biomarker für eine intrathekale humorale Immunantwort angesehen. Sie haben gegenüber der Darstellung der quantitativen Immunglobulinsynthese in Quotientendiagrammen den Vorteil einer höheren Sensitivität vergleichbar mit der Analyse der OKB. Des Weiteren haben sie gegenüber den OKB den Vorteil einer vollautomatischen Messung, einer objektiven sowie quantitativen Interpretation und der Freisetzung auch bei intrathekalen IgA und M Synthesen. Damit hätte die Bestimmung der FLCk in der klinischen Routine das Potenzial die bisherigen Abläufe in Liquorlaboren zu simplifizieren, in dem man sie als vorgeschalteten Parameter nutzen kann, um eine intrathekale Immunglobulinsynthese zu präzisieren.

Ziele: Das Hauptziel dieser Arbeit ist daher die Etablierung eines neuen diagnostischen Algorithmus zur Integration der FLCk in den Liquorgesamtbefund.

Fragestellung: Mit welcher Sensitivität und negativ prädikativem Wert lässt sich die intrathekale Fraktion (IF) der FLCk in der Routine einsetzen, um die Präsenz einer intrathekalen humoralen Immunantwort zu präzisieren?

Methoden: Die FLCk IF wurde zunächst in kombinierten Liquor- und Serumproben einer retrospektiv akquirierten Kohorte (n=679) gemessen. Anschließend wurde die Sensitivität und der negativ prädiktive Wert der FLCk IF für den Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese (definiert als Vorhandensein von Liquor-spezifischem OKB und/oder einer IF IgG/A/M>0 % in den entsprechenden Quotientendiagrammen) bestimmt, auf deren Grundlage ein diagnostischer Algorithmus entwickelt wurde. Dieser Algorithmus wurde anschließend prospektiv an einer unabhängigen konsekutiv akquirierten Kohorte validiert (n=278).

Ergebnisse: Die Verwendung einer positiven FLCk IF zur Vorhersage einer quantitativen (bewertet durch das Quotientendiagramm) oder qualitativen (definiert als das Vorhandensein von mehr als 2 OKB) intrathekalen Immunglobulinsynthese erzielte eine Sensitivität von 92,6 % in der retrospektiven Kohorte und 97 % in der Validierungskohorte mit einem entsprechenden negativen Vorhersagewert von 99,5 %. Daraus ableitend lässt sich folgender diagnostischer Algorithmus vorschlagen: Nach Bestimmung der Routineparameter im Liquor (Zellzahl, Laktat, Glucose, Gesamtprotein) erfolgt die Bestimmung der FLCk IF.

Im negativen Fall und bei normwertigen Serum FLCk Konzentrationen und normaler Nierenfunktion ist dann mit hoher Sicherheit eine weitere Analyse von IgG, IgA und IgM sowie eine OKB Analyse ohne zusätzlichen diagnostischen Wert und kann entfallen. Mit dem von uns vorgeschlagenen diagnostischen Algorithmus hätten in unseren Kohorten 62 % der Immunglobulin und OKB Analysen in der retrospektiven Kohorte und 74 % in der Validierungskohorte eingespart werden können.

Schlussfolgerungen: Die FLCk IF kann mit einem sehr hohen negativ prädiktiven Wert von 99,5 % die Abwesenheit einer intrathekalen qualitativen oder quantitativen Immunglobulinsynthese anzeigen. Damit könnte der von uns vorgeschlagenen Algorithmus zu einer Vereinfachung in der Routinediagnostik beitragen, sowie Material- und Personalkosten einsparen. Multizentrische Studien zur Bestätigung dieser exzellenten Sensitivität sind erforderlich.

Cross-regional homeostatic and reactive transcriptomic glial signatures in multiple sclerosis

Tim Trobisch¹, Amel Zulji¹, Nikolas Stevens¹, Sven Wischniewski¹, Mikail Öztürk¹, Javier Perales-Patón^{2,3}, Maximilian Haeussler⁴, Julio Saez-Rodriguez^{2,3}, Dmitry Velmeshev^{5,6}, Lucas Schirmer^{1,7,8}

¹Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Department of Neurology, Mannheim, Deutschland; ²Medical Faculty, Heidelberg University, Institute for Computational Biomedicine, Heidelberg, Deutschland; ³Heidelberg University Hospital, Bioquant, Heidelberg, Deutschland; ⁴University of California, Santa Cruz, Genomics Institute, Santa Cruz, United States; ⁵University of California, San Francisco, Department of Neurology, San Francisco, United States; ⁶University of California, San Francisco, Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research, San Francisco, United States; ⁷Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim Center for Translational Neuroscience and Institute for Innate Immunoscience, Mannheim, Deutschland; ⁸Heidelberg University, Interdisciplinary Center for Neurosciences, Heidelberg, Deutschland

Background: Multiple sclerosis (MS) is a compartmentalized multifocal progressive inflammatory disease of the central nervous system (CNS). A comprehensive understanding of the disease demands not only to assess the roles of heterogeneous cell populations but also to understand the pathological mechanisms underlying lesion formation in different CNS compartments.

Aims: We investigated, whether gene expression reflecting cell type damage and reactivity in MS differs between major CNS areas and more specifically between subregions such as gray and white matter areas.

Methods: We performed droplet-based single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) as well as fluorescence multiplex *in situ* RNA hybridization from human cerebellar, spinal cord and leukocortical samples obtained from MS and matched control subjects.

Results: We generated an integrated cell type-specific transcriptomic map of MS pathology spanning three major CNS sites affected by MS. Investigating the similarity among cell types between these regions, we observed a strong level of molecular diversity between homeostatic cell types. Under disease conditions, however, neuron and macroglial subtypes showed a strong overlap in their transcriptomic response towards chronic inflammatory demyelination. More specifically, we identified an oligodendrocyte subtype-specific downregulation of a muscarinic receptor and, additionally, found an upregulation of myelin-associated transcripts.

Conclusion: Our findings demonstrate that integrated computational workflows are highly suitable to identify common cell type-specific signatures across different CNS regions and help identify novel therapeutic targets in compartmentalized MS lesion pathology.



645

Eskalationstherapie bei Susac-Syndrom mit Natalizumab

Leonie Wilmes¹, Till Illies², Peter Michels¹, Joachim Röther¹

¹Asklepios Klinik Altona, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Asklepios Klinik Altona, Neuroradiologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Das Susac-Syndrom ist eine seltene autoimmun vermittelte Vaskulopathie mit einer charakteristischen Symptomtrias aus Enzephalopathie (Kopfschmerzen, neuropsychiatrische Symptome), Retinopathie mit Sehstörungen (Flimmernde Skotome) und Innenohrstörung (Hörverlust, Tinnitus, Schwindel, Tieftonschwerhörigkeit). Die Trias besteht selten zeitgleich. Die Krankheitsdauer beträgt häufiger 1-2 Jahre. Selten kommt es zu einem schubartig-remittierenden Verlauf und nur in Einzelfällen ist die Erkrankung mehr als 5 Jahre aktiv.

Ziele: Darstellung eines Krankheitsverlaufs mit typischen MRT-Mustern, die zum Erkennen des Susac-Syndroms beitragen sowie Illustration eines Therapieregimes bei refraktärem Verlauf zur Reduktion von Rezidiven.

Methoden: Fallbericht.

Ergebnisse: Ein 57-jähriger Mann stellte sich mit linkskörperseitigen Hypästhesien und vertikal versetzten Doppelbildern vor. In der kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) stellten sich multiple typische supra- und infratentorielle Läsionen mit Beteiligung des Balkens (snowball-like und icicle-like), im Kleinhirnschenkel links und zerebellar ohne Kontrastmittelanreicherung passend zu einer entzündlichen ZNS Erkrankung dar. Spinal fanden sich keine Läsionen. Liquordiagnostisch imponierte eine lymphozytäre Pleozytose mit erhöhter Proteinkonzentration. Die oligoklonalen Banden waren negativ. Eine Hochdosis-Glukokortikoid(GC)-Therapie führte nur zu einer kurzzeitigen Besserung der Symptomatik. Zudem berichtete der Patient über Flimmersehen und kleine Gesichtsfeldausfälle sowie eine Hörminderung. Eine Fluoreszenzangiographie der Retina zeigte das Bild einer Vaskulitis und eine Audiometrie erbrachte Hinweise einer Innenohrbeteiligung. Wir stellten die Diagnose eines Susac-Syndroms.

Bei deutlichem Befundprogress in der cMRT zeigte sich nach erneuter Hochdosis-GC-Therapie, Plasmapherese und Gabe von Immunglobulinen eine Befundbesserung klinisch sowie in der cMRT und wir begannen eine GC-sparende Therapie mit Mycophenolatmofetil. Trotz langsamer Reduktion der GC und regelmäßiger Applikation von Immunglobulinen kam es zum erneuten Progress mit zunehmenden mnesticischen und kognitiven Defiziten mit neuen Läsionen im cMRT, sodass wir uns 6 Monate nach Diagnosestellung für eine Eskalation mit Natalizumab entschieden.

Unter Natalizumab (300 mg alle 4 Wochen) kam es innerhalb der letzten 4 Monate zu einer deutlichen klinischen und bildmorphologischen Besserung. Der Patient entwickelte unter Therapie mit Natalizumab ein Kaposi Sarkom mit multiplen Organmanifestationen. Unter Risiko-Nutzen-Analyse entschieden wir uns unter regelmäßigen Verlaufuntersuchungen für eine Fortführung der Therapie mit Natalizumab. Ebenso traten im Rahmen der GC-Therapie ein Katarakt bds. sowie multiple Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen auf.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten und Patientinnen mit enzephalopathischen Symptomen, Seh- sowie Hörstörungen (aber auch inkompletter Triade) muss an ein Susac-Syndrom gedacht werden. Eine frühe aggressive multivalente Therapie und die langsame Reduktion der Glukokortikoide ist notwendig. Die Therapie mit Natalizumab stellt neben einer Plasmapherese und IVIG eine weitere Eskalationsmöglichkeit dar. Nebenwirkungen langfristiger immunsuppressiver Therapien müssen berücksichtigt werden.

Boosterimpfung nach der Grundimmunisierung gegen SARS-CoV-2 bei Menschen mit Multipler Sklerose: Erkenntnisse aus einer prospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie

Melanie Peters^{1,2}, Niklas Frahm^{2,3}, Firas Fneish², Judith Haas⁴, Micha Löbermann⁵, Dieter Pöhlau⁴, Anna-Lena Röper^{2,4}, Sarah Schilling², Alexander Stahmann², Herbert Temmes¹, Friedemann Paul⁶, Uwe K. Zettl¹, David Ellenberger²

¹Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH (GfV), MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland; ²MS Forschungs- und Projektentwicklungs- gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland; ³Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Sektion Neuroimmunologie, Rostock, Deutschland; ⁴Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Rostock, Deutschland; ⁶Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Experimentelles und Klinisches Forschungszentrum, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Insbesondere bei Menschen mit Autoimmunerkrankungen, wie Multipler Sklerose (MS), kann eine Infektion mit dem *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen. Impfungen gegen SARS-CoV-2 bieten einen wirksamen Schutz, in dem sie die Häufigkeit schwerer COVID-19-Verläufe deutlich verringern. Da die Immunität mit der Zeit nachlässt, sind Boosterimpfungen erforderlich. Zudem können bestimmte immunmodulierende Therapien (*disease-modifying drugs*; DMDs) die Bildung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 behindern. Generell werden höhere Antikörpertiter mit weniger Impfdurchbrüchen in Verbindung gebracht. Durch Boosterimpfungen soll der Immunschutz verbessert und schwere Krankheitsverläufe bei gefährdeten Personen verhindert werden.

Ziele: Identifizierung von Unterschieden zwischen MS-Patienten und -Patientinnen mit einer oder mehreren COVID-19-Boosterimpfungen hinsichtlich der verwendeten DMDs und der Schubaktivität nach der ersten Boosterimpfung.

Fragestellung: Gibt es Unterschiede zwischen MS-Erkrankten mit einer Boosterimpfung und solche mit ≥ 2 Boosterimpfungen hinsichtlich der MS-bezogenen und soziodemografischen Charakteristika, dem Einsatz von DMDs und der Schubaktivität?

Methoden: Die Daten basieren auf einer prospektiven, deutschlandweiten Impf-Beobachtungsstudie von erwachsenen, gegen COVID-19 geimpften MS-Patienten und -Patientinnen, die in Zusammenarbeit des deutschen MS-Registers und der Deutschen MS Gesellschaft (Bundesverband e.V.) durchgeführt wurde und aus mehreren Onlinebefragungen besteht. Soziodemografische und MS-bezogene Daten (z. B. Alter, MS-Verlaufsform), Impfinformationen (z. B. Impfstofftyp, Impfdatum/-zeitpunkt) und Krankheitsphänomene nach der Impfung (z. B. MS-Schübe, SARS-CoV-2-Infektionen) wurden erhoben. MS-Patienten und -Patientinnen mit ≥ 1 Boosterimpfung (N=2170) wurden analysiert.

Ergebnisse: Von den 2170 inkludierten MS-Erkrankten erhielten 2055 eine Boosterimpfung (94,7 %) und 115 (5,3 %) ≥ 2 Boosterimpfungen. BNT162b2 und AZD1222 wurden als Impfstoffe für den ersten Booster häufiger bei Patienten und Patientinnen mit ≥ 2 Boosterimpfungen eingesetzt (79 % vs. 65 % und 4 % vs. 0 %), während mRNA-1273 häufiger (12 % vs. 35 %) bei Patienten und Patientinnen mit einer Boosterimpfung appliziert wurde (exakter Fisher-Test: $p < 0,001$). Mehr als ein Drittel der MS-Erkrankten mit mehrfachen Boosterimpfungen erhielten bereits im ersten Quartal 2021 die erste COVID-19-Impfung (35 %); in der Gruppe mit einem Booster waren es lediglich 17 % ($p < 0,001$). Bezüglich der soziodemografischen sowie MS-bezogenen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Patienten und Patientinnen mit ≥ 2 Boosterimpfungen wurden häufiger mit Anti-CD20-Antikörpern (Ocrelizumab/Ofatumumab/Rituximab: 21 % vs. 10 %) und Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren (Fingolimod/Ozanimod/Ponesimod/Siponimod: 36 % vs. 12 %) behandelt als Patienten und Patientinnen mit einer Boosterimpfung (Abbildung 1). Cladribin/Dimethylfumarat/Teriflunomid (4 % vs. 22 %) und Interferon beta/Glatirameracetat (12 % vs. 23 %) wurden dagegen häufiger bei Patienten und Patientinnen mit einer Boosterimpfung eingesetzt ($p < 0,001$). Im Median fand die



erste Booster-Impfung bei Patienten und Patientinnen mit ≥ 2 Boosterimpfungen im September 2021 statt gegenüber Dezember 2021 bei der Vergleichsgruppe und der Anteil derer die seit der Boosterimpfung Schübe hatten war entsprechend höher (8,3 % vs. 3,8 %).

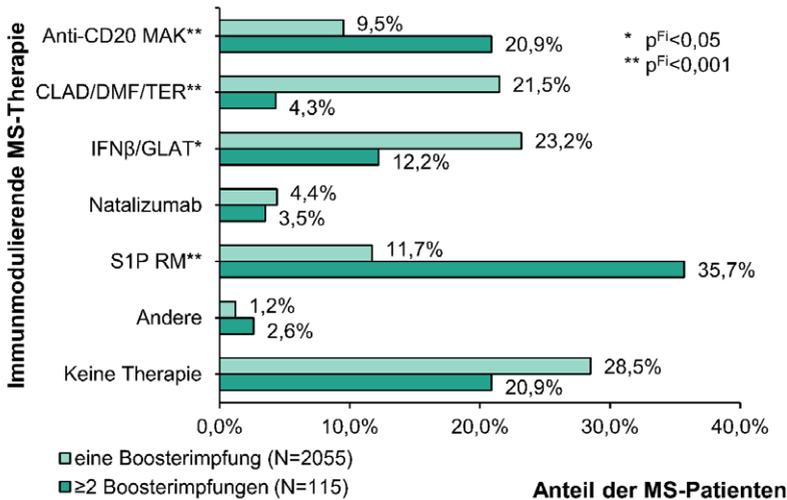


Abbildung 1. Einstanz von immunmodulierenden MS-Therapien in Abhängigkeit von der Anzahl der verabreichten Boosterimpfungen gegen SARS-CoV-2

Anti-CD20 MAK - monoklonale Anti-CD20-Antikörper: Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab

CLAD/DMF/TER - Cladribin, Dimethylfumarat, Teriflunomid

Fi - Exakter Fisher-Test

IFN β /GLAT - Interferon beta/Glatirameracetat

MS - Multiple Sklerose

N - Anzahl

p - p-Wert

S1P RM - Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator: Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod, Siponimod

Schlussfolgerungen: Die Anzahl der Boosterimpfungen scheint mit dem DMD-Typ, der Art des Boosterimpfstoffes und dem Zeitpunkt der COVID-Erstimpfung in Zusammenhang zu stehen. Eine Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern oder S1P-Rezeptor-Modulatoren resultiert häufig nur in einer schwachen humoralen Immunantwort mit kaum messbaren Antikörpertitern nach einer COVID-19-Impfung. Entgegen den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) wurden so wahrscheinlich mehrfach Boosterimpfungen in relativ kurzer Zeit verabreicht. Die STIKO empfiehlt lediglich eine zweite Boosterimpfung für besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen frühestens drei Monate nach dem ersten Booster.

Real-world evidence on siponimod treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis

Liesa Regner-Nelke¹, Leonie Rolfes¹, Marc Pawlitzki¹, Alice Willison¹, Christopher Nelke¹, Tristan Kölsche¹, Tobias Ruck¹, Refik Pul², Matthias Grothe³, Sergiu Groppa⁴, Gereon Nelles⁵, Eckhard Bonmann⁶, Holger Roick⁷, Anke Friedrich⁸, Zoltan Biro⁹, Michael Ernst¹⁰, Tjalf Ziemssen¹¹, Antonios Bayas¹², Martina Menacher¹², Sinem-Hilal Oezalp², Sven Meuth¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Deutschland; ⁵Neuromed-Campus Köln, Köln, Deutschland; ⁶Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Köln, Deutschland; ⁷Zentrum für Neurologie / Psychiatrie / Neuroradiologie, Singen, Deutschland; ⁸Zentrum für ambulante Neurologie, Essen, Deutschland; ⁹Neurologische Klinik Selzer, Selzer, Deutschland; ¹⁰Praxis für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, Sinsheim, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Background: Within the past few decades, therapeutic options that target ongoing inflammation in multiple sclerosis (MS) have evolved and expanded rapidly for relapsing-remitting MS (RRMS), whereas few therapies are available for progressive forms of MS, including primary progressive MS (PPMS) and secondary progressive MS (SPMS). The advent and approval of siponimod for SPMS has allowed for optimism in the otherwise discouraging PMS therapeutic landscape.

Methods: We conducted a retrospective, multicentered, non-interventional study analysing the effectiveness and safety of siponimod under real-world conditions in 227 SPMS patients. Clinical assessments were conducted every three months based on standard clinical routine. Disease progression was determined as EDSS, radiological progression or the occurrence of new relapses under treatment. For safety analyses adverse effects and reasons for discontinuation were documented. Brain magnetic resonance imaging (MRI) scans were performed at baseline and after 6, 12, 18 and 24 months.

In a smaller group consisting of 41 patients a more detailed survey regarding disease progression was conducted, including data from 25-timed food walking time (T25FW) test, 100-meter time test, 9-hole peg test (NHPT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SMDT), laboratory data, brain volumetry and lesion count.

Results: Under therapy with siponimod 63.3 % of patients showed disease stability. Of the remaining patients, 20.7 % showed clinical progression (EDSS progression and/or relapse) and 20.7 % showed radiological activity. There were no significant changes in EDSS score throughout 18 months.

The in-depth cohort consisting of 41 patients showed no substantial changes in cognitive abilities tested through PASAT and SDMT throughout 12 months. The same applies to the assessment of motoric functions with T25FW, 100-meter time test, 9HPT. Radiological assessment showed a stable volume of white and grey matter, as well as a stable lesion count at 12 months follow up.

Adverse effects were seen in nearly half of the included patients, with lymphopenia being the most common one. Due to disease progression or adverse effects nearly 30 % of patients discontinued therapy.

Conclusions: Treatment efficacy of siponimod showed an overall stabilizing effect regarding clinical and radiological outcome measurements. However, in a real-world setting, adverse effects were frequent and associated with a substantial rate of treatment discontinuation highlighting the need for intensified treatment management and monitoring.



675

Sweet-Syndrom nach zweiter Gabe von Natalizumab

Helene Schuh^{1,2}, Derya Aslan^{1,2}, Refik Pul^{1,2}, Wiebke Sondermann³, Eva Hadaschik³, Christoph Kleinschnitz^{1,2}

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Essen, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, Essen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Essen, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Natalizumab ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper, der an die $\alpha 4$ -Untereinheit des $\alpha 4\beta 1$ -Integrins bindet und damit die Leukozyteneinwanderung in das zentrale Nervensystem verhindert. Sicherheitsdaten der Zulassungsstudie wiesen auf Hautreaktionen wie Hautausschlag, Nesselsucht, allergische Dermatitis und Pruritus hin, die als Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I (IgE-vermittelte Hypersensitivität) zusammengefasst wurden.

Ziele: Vorstellung einer Kasuistik über eine 25jährige Patientin, die nach der zweiten Natalizumab-Infusion ein Sweet-Syndrom entwickelte.

Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang mit der Natalizumab-Behandlung?

Methoden: Fallvorstellung und Präsentation der erhobenen Befunde.

Ergebnisse: Es handelt sich um ein Sweet-Syndrom mit entsprechenden histologischen Veränderungen. Zwei Hauptkriterien der Diagnose waren erfüllt, jedoch nur eines der vier Nebenkriterien. Bisher handelt es sich um das erste beschriebene Auftreten eines Sweet-Syndroms nach Natalizumab-Gabe.

Schlussfolgerungen: Ein Zusammenhang mit der Natalizumab-Behandlung erscheint wahrscheinlich, da nach Absetzen der Therapie die Symptomatik vollständig rückläufig war. Spekulativ bleibt die Häufigkeit dieser unerwünschten Nebenwirkung unter der Natalizumab-Therapie. Bei Auftreten von druckdolenten erythematösen Makulae unter Natalizumab sollte in Zukunft eine dermatologische Vorstellung mit der Frage nach einem Sweet-Syndrom in Betracht gezogen werden.

682

Einfluss komorbider Autoimmunerkrankungen auf den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose

Derya Aslan¹, Jana Hackert¹, Jelena Skuljec¹, Christoph Kleinschnitz¹, Refik Pul¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie und Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften, Essen, Deutschland

Hintergrund: Bisherige Daten zeigen, dass die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen (AIK) als Komorbidität bei der Multiplen Sklerose (MS) zwischen 3,2 – 5,3 % liegt. Rezente Studien weisen darauf hin, dass Begleiterkrankungen in der Tat einen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsparameter der MS besitzen.

Die Auswirkungen von komorbiden AIK sind bislang nicht umfangreich untersucht worden. Erste Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang autoimmuner Komorbiditäten mit dem Volumen der grauen Substanz oder dem globalen Hirnvolumen wurden berichtet.

Fragestellung: Haben komorbide AIK tatsächlich einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der schubförmig remittierenden MS („relapsing-remitting“, RRMS). Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

1. Erleiden RRMS-Patienten mit komorbider AIK mehr Schübe, benötigen Sie mehr Steroidstöße und häufiger Plasmapheresen, als RRMS-Patienten ohne AIK?
2. Erreichen RRMS-Patienten mit komorbider AIK im Verlauf höhere Behinderungsgrade als RRMS-Patienten ohne AIK?
3. Benötigen RRMS-Patienten mit komorbider AIK effektivere Immuntherapien als RRMS-Patienten ohne AIK?

Methoden: Es handelt sich um eine bizenrische, retrospektive Studie. Für die Analysen wurden deskriptive Statistiken und multivariate Analysen verwendet. Adjustiert wurden die Modelle für Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Software SAS.

Ergebnisse: Patienten mit iatrogener Ursache der AIK wurden von der Analyse ausgeschlossen. Daten von 621 RRMS-Patienten wurden berücksichtigt. Der Anteil von Patienten mit AIK lag bei 16,1 % (n = 100). In einer vorläufigen Analyse der Daten bestätigte sich keine der Hypothesen. In einer Sensitivitätsanalyse der Kohorte wurden Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen ausgeschlossen, was zu identischen Ergebnissen führte. Die Ergebnisse einer Bestätigungskohorte mit ca. 500 Patienten sind noch ausstehend.

Schlussfolgerungen: In dieser großen bizenrischen Studie mit ca. 1000 Patienten konnten anhand der longitudinal erhobenen Daten kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer AIK als Komorbidität und MS-Krankheitsparametern (Schubrate, Behinderungsprogression) festgestellt werden. Einschränkend ist zu sagen, dass es sich um vorläufige Ergebnisse handelt.

696

CD38 Depletion mittels Daratumumab als Eskalationstherapie bei therapierefraktärer MOG-Antikörper assoziierter Erkrankung: ein Fallbericht

Justina Dargvainiene¹, Klaus-Peter Wandering¹, Klarissa Hanja Stürner², Daniela Berg², Ralf Junker¹, Frank Leyboldt^{1,2}

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für klinische Chemie, Kiel, Deutschland; ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Die Therapie der Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-(MOG)-Antikörper-assoziierten-Erkrankungen (MOGAD) erfolgt akut empirisch mittels Methylprednisolon, Plasmaaustauschverfahren und ivIG sowie zur Erhaltung mittels steroidsparender Medikation (z. B. Azathioprin), B-Zell-Depletion (Rituximab), oder IL6-Blockade. Selten kommt es zu therapierefraktären Fällen. Der therapeutische CD38-Antikörper (Daratumumab) depletiert Plasmazellen und wird zur Behandlung therapierefraktärer multipler Myelome eingesetzt. In Einzelfällen wurde sein erfolgreicher Einsatz bei schweren autoimmunen Enzephalitiden beschrieben.

Ziele: Darstellung des Einsatzes von Daratumumab bei einem Patienten mit MOGAD.

Fragestellung: Könnte die CD38-Depletion eine Therapieoption bei therapierefraktärer MOGAD darstellen?

Methoden: Prospektive Beobachtung eines Patienten mit hochaktiver MOGAD trotz multipler Immuntherapien.

Ergebnisse: Ein 64-jähriger Patient stellte sich 12/2017 mit einer Hypästhesie beider Beine vor. Ursächlich fanden sich eine Myelitis mit Nachweis von multiplen kontrastmittelnreichernden kurzstreckigen T2-hyperintenser Läsionen im Myelon sowie im Pedunculus cerebri rechts und eine Liquorpleozytose (<20 Leukozyten/µl) ohne isolierte oligoklonale Banden. Es fanden sich wiederholt MOG-Antikörper im Serum (live-cell Assay; Titer bis 1:320), so dass eine MOGAD diagnostiziert wurde.

Nebenbefundlich bestand eine vorbekannte primäre Myelofibrose mit JAK-2 Mutation, welche stabil unter Hydroxycarbamid 500 mg/die eingestellt war. Trotz einer sequentiellen Behandlung mit Ruxolitinib (JAK2-Inhibitor mit immunsuppressiver Nebenwirkung, 15mgx2/die), B-Zell-Depletion mit Rituximab (375mg/m² alle 6 Monate) und im Verlauf IL-6-Blockade mit Tocilizumab (162 mg alle 7 Tage) kam es zu rezidivierenden Myelitiden mit longitudinaler Ausbreitung bis in die Medulla oblongata, welche zur Verlust der Gehfähigkeit sowie Blasenentleerungsstörung führten (mRS 4).

Die Funktion der Armen verblieb weitgehend unbetroffen. Da eine autologe Stammzelltransplantation aufgrund der Osteomyelofibrose kontraindiziert war, führten wir eine Plasmazell-Depletion mit dem CD38-Antikörper Daratumumab (12/2020, 16mg/kg KG/Woche für 14 Zyklen) durch. Es kam im weiteren Verlauf zu keinen weiteren klinischen oder bildmorphologischen Rezidiven und einer langsamen neurologischen Besserung (Abb. 1).



Der Verlauf war trotz Normalisierung des peripheren Blutbildes durch rezidivierende Harnwegsinfekte geprägt, welche sich nach Anlage eines suprapubischen Katheters besserten. In 03/2022 erkrankte der Patient an einer Pneumonie mit respiratorischer Teilsuffizienz trotz Normalisierung der Infektwerte. Der Patient entschied sich gegen eine intensivmedizinische Behandlung und verstarb.

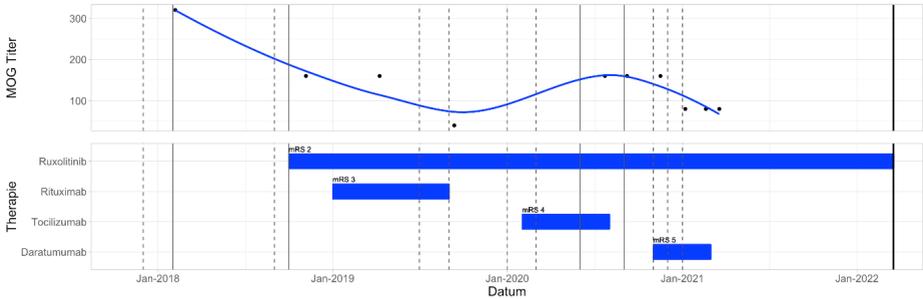


Abb 1. Schematische Darstellung des MOG-AK Titers und der durchgeführten Immuntherapien. Oben: MOG-Antikörper-Titer. Unten: verwendete Immuntherapie im Verlauf. Die grauen vertikalen Linien markieren Rezidive. Gestrichelt Linien entsprechen nur mit ivMP-Stoßtherapie behandelte Rezidive und durchgehende Linien mit ivMP und Plasmapherese behandelte Rückfälle. Die schwarze Linie markiert den Pneumonie-assoziierten Tod des Patienten. mRS – modified Rankin scale.

Schlussfolgerungen: Die Depletion langlebiger Plasmazellen mit Daratumumab (anti-CD38 monoklonaler Antikörper) wurde als Therapieoption bei refraktären Autoantikörper-assoziierten Erkrankungen wie z. B. der autoimmunen Enzephalitis in kleinen Fallserien¹ oder Fallberichten diskutiert. Wir stellen den ersten uns bekannten Fall einer mit Daratumumab behandelten rezidivierenden MOGAD vor. Wir konnten eine deutlich über die Behandlungszeit hinaus reichende stabile Remission bei unserem Patienten beobachten. Allerdings kam es auch zu rezidivierenden Harnwegsinfekten und einer Pneumonie, für die es jedoch weitere Risikofaktoren (Blasenentleerungsstörung und Bettlägerigkeit) gab. Wir hypothesieren, dass eine CD38-Depletion auch bei refraktären MOGAD eine Therapieoption darstellt, die jedoch bezüglich immunsuppressiver Nebenwirkungen gut abgewogen werden muss.

Literatur:

Scheibe F et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. Eur J Neurol. 2022

Relapse and progression in MS are independently related to cognitive impairment

Patrick Fissler¹, Jill Holbrook², Ingo Uttner², Hayrettin Tumani², Daniela Taranu²

¹Psychiatrische Dienste Thurgau, Münsterlingen, Schweiz; ²Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Background: Cognitive impairment is common in patients with multiple sclerosis (MS). However, it is unclear whether relapse or progressive courses of MS are independently related to cognitive impairment.

Objectives: In our study, we aim to investigate the relation between cognitive impairment on the one side and both the existence of at least one relapse and of a progressive course of MS on the other side.

Methods: The study included 88 participants (22 healthy controls [HC] and 22 patients each with relapsing-remitting MS [RRMS], primary progressive MS [PPMS], and secondary progressive MS [SPMS]). For group comparison, analysis of covariance (ANCOVA) was used. Factors included history of a progressive course [yes, no], history of relapses [yes, no]. We administered the BICAMS and 3 additional tests (Paced Auditory Serial Addition Test, Block Design Test, Controlled Oral Word Association Test [COWAT]) to construct a highly reliable composite score of cognition.

Results: The presence of a progressive course in the patient history was adversely associated with the global cognition score ($p \leq 0.001$ partial $\eta^2 = 0.194$). The presence of a relapse in history didn't show a significant effect in the global cognition score ($p = 0.151$ partial $\eta^2 = 0.025$).

A history of relapse was associated with worse performance on the COWAT ($p \leq 0.043$ partial $\eta^2 = 0.049$) and VLMT delayed recall ($p = 0.028$ partial $\eta^2 = 0.057$) in comparison with a history of no relapses.

A history of progressive course was associated with worse performance on all tests in comparison with a history of no progression ($p_s \leq 0.048$, partial $\eta^2 \geq 0.047$) with the largest effect sizes in the BVMT-R delayed recall, BDT, COWAT, and SDMT (partial $\eta^2 \geq 0.09$).

Conclusion: A progressive course of MS seems to have more deleterious effect on cognitive outcomes than a course with relapses. Cognitive assessment is especially important in patients with a progressive type but should not be neglected in patients with relapses. The COWAT and the VLMT-delayed recall can detect impairment due to both progression and relapse as single tests.



714

Kognition bei Patient:innen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen: Eine prospektive multizentrische Längsschnittstudie mit 217 Patientinnen (CogniNMO-Studie)

Martin Hümmert¹, Carlotta Stern¹, Friedemann Paul², Ankelien Duchow², Judith Bellmann-Strobl², Ilya Ayzenberg³, Carolin Schwake³, Ingo Kleiter³, Kerstin Hellwig³, Sven Jarius⁴, Brigitte Wildemann⁴, Makbule Senel⁵, Achim Berthele⁶, Katrin Giglhuber⁶, Felix Luessi⁷, Matthias Grothe⁸, Luisa Klotz⁹, Rasmus Schülke¹⁰, Stefan Gingele¹, Jürgen H. Faiss¹¹, Annette Walter¹², Clemens Warnke¹³, Florian Then Bergh¹⁴, Orhan Aktas¹⁵, Marius Ringelstein¹⁵, Jan-Patrick Stellmann¹⁶, Vivien Häußler¹⁶, Joachim Havla¹⁷, Hannah Pellkofer¹⁷, Tania Kümpfel¹⁷, Bruno Kopp¹, Corinna Trebst¹

¹Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³Klinik für Neurologie, Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁵Klinik für Neurologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ⁶Klinik für Neurologie, TU München, München, Deutschland; ⁷Klinik für Neurologie, Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ⁸Klinik für Neurologie, Universität Greifswald, Greifswald, Deutschland; ⁹Klinik für Neurologie, Universität Münster, Münster, Deutschland; ¹⁰Klinik für Psychiatrie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ¹¹Klinik für Neurologie, Teupitz, Teupitz, Deutschland; ¹²Klinik für Neurologie, Herford, Herford, Deutschland; ¹³Klinik für Neurologie, Universität Köln, Köln, Deutschland; ¹⁴Klinik für Neurologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹⁵Klinik für Neurologie, HHU Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁶Klinik für Neurologie, UKE, Hamburg, Deutschland; ¹⁷Klinik für Neurologie, LMU München, München, Deutschland

Hintergrund: Kleinere Studien zeigen bis dato widersprüchliche Ergebnisse zu kognitiven Defiziten von NMO-SD-Patienten und Patientinnen

Ziele: Untersuchung der Häufigkeit und Art von kognitiven Beeinträchtigungen, longitudinaler kognitiver Veränderungen sowie Bewertung der neuropsychologischen Untersuchungen bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMO-SD).

Methoden: Diese prospektive, longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie umfasste 217 Aquaporin-4-IgG-seropositive (80 %) und seronegative (20 %) NMO-SD-Patient und Patientinnen, die an 17 deutschen Zentren der Neuromyelitis Optica Studiengruppe (NEMOS) rekrutiert wurden. Kognitive Leistungen wurden mit dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT), der Paced Auditory Serial-Addition Task (PASAT) und/oder dem Multiple Sclerosis Inventory Cognition (MUSIC) untersucht und mit normativen Daten von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Ebenso wurden die individuellen kognitiven Leistungen nach ein und zwei Jahren analysiert. Die Ergebnisse der kognitiven Tests wurden mit demographischen und klinischen Variablen korreliert. Zur Vorhersage der kognitiven Leistung wurde eine multiple lineare Regression verwendet.

Ergebnisse: NMO-SD-Patient und Patientinnen waren im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in den Bereichen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gemessen mit dem SDMT ($p = .007$), MUSIC verbale Flüssigkeit ($p < .001$) und MUSIC Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ($p < .001$) beeinträchtigt. Jede(r) fünfte Betroffene (19 %) wies bei mindestens zwei Testwerten unterdurchschnittliche Leistungen auf.

Bei der ein- und zweijährigen Nachuntersuchung wurde keine signifikante Verschlechterung der Testleistungen festgestellt. Höhere Gesamtbeeinträchtigungen gemessen mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) waren mit einer schlechteren Testleistung assoziiert. SDMT-Scores korrelierten mit körperlicher und visueller Behinderung ($r_s = -.43$, $p < .001$, und $r_s = -.32$, $p < .001$). Es fanden sich keine Unterschiede der kognitiven Performance zwischen der Aquaporin-4-IgG-seropositiven und seronegativen NMO-SD.

Schlussfolgerungen: NMO-SD-Patient und Patientinnen zeigen bezüglich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und des verbalen Ausdrucksvermögens ein unterdurchschnittliches Leistungsniveau, ohne dass ein Zusammenhang hinsichtlich des AQP4-Antikörperstatus besteht.

Die Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen war niedriger als in früheren Studien (30 % bis 70 %). Die Leistungsprofile waren in unserer Kohorte über einen zweijährigen Beobachtungszeitraum stabil. Neuropsychologische Messungen sollten an die körperlichen und visuellen Behinderungen von NMO-SD-Patienten und Patientinnen angepasst werden.

729

Klinische und paraklinische Präsentation der Autoimmun-GFAP-Astrozytopathie – eine Fallserie von vier Patienten

Derya Aslan¹, Jana Hackert¹, Helene Schuh¹, Jelena Skuljec¹, Christoph Kleinschnitz¹, Refik Pul¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie und Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die autoimmune Astrozytopathie mit Nachweis von Antikörpern gegen das fibrilläre saure Glia-Protein (A-GFAP-A) wurde 2016 als neue Krankheitsentität beschrieben. Hinsichtlich ihrer klinischen Erscheinungsformen, der paraklinischen Befunde, insbesondere der Magnetresonanztomographie und ihres Ansprechens auf verschiedene Therapien ist wenig bekannt.

Methoden: Wir berichten retrospektiv über vier Patienten und Patientinnen mit einer A-GFAP-A.

Ergebnisse: Drei der vier Patienten und Patientinnen waren Frauen und das Alter bei Erkrankungsbeginn lag zwischen 52 und 69 Jahren. Die häufigste Manifestation war in drei von vier Fällen eine (langstreckige) Myelitis mit entsprechender klinischer und magnetresonanztomographischer Präsentation. Eine Patientin litt unter einer Meningoenzephalitis ohne Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie. Bei Krankheitsbeginn lag in drei von vier Fällen eine Liquorpleozytose (202 – 680 Leukozyten pro μl) vor. Erhöhte anti-GFAP-IgG Titer waren bei allen Patienten und Patientinnen sowohl im Liquor als auch im Serum nachweisbar.

In einem Fall waren zusätzlich anti-Aquaporin-4 und in einem anderen Fall anti-SOX1 und anti-YO zu finden. Bei drei der vier Patienten und Patientinnen war bereits vor der A-GFAP-A eine andere Autoimmunerkrankung bekannt. Diese umfassten die Hashimoto-Thyreoiditis, die Psoriasis und bei einer Patientin drei weitere Autoimmunerkrankungen (Colitis ulcerosa, autoimmune Thyreoiditis und minimal-change- Glomerulonephritis). Bei der vierten Patientin entwickelte sich nach der A-GFAP-A Diagnose eine Autoimmunhepatitis. Das Ansprechen auf Kortikosteroide war in allen Fällen unzureichend. Bei allen Patienten und Patientinnen besserten sich die Symptome nach einem Plasmaaustausch deutlich.

Die weitere Therapie erfolgte mit Rituximab oder Cyclophosphamid. Zwei der vier Patienten und Patientinnen verstarben innerhalb eines Jahres. Die Patientin ohne Liquorpleozytose und ohne vorherige Diagnose einer komorbiden Autoimmunerkrankung zeigte insgesamt ein besseres Outcome.

Schlussfolgerungen: A-GFAP-A sollte differentialdiagnostisch bei Meningoenzephalitiden und (langstreckigen) Myelitiden erwogen werden und aufgrund der schlechten Prognose frühzeitig mit Plasmaaustausch behandelt werden. Das Fehlen einer Liquorpleozytose, sowie das Fehlen von zuvor bestehenden komorbiden Autoimmunerkrankungen können mit einem besseren Outcome in Verbindung gebracht werden.



733

Patient:innenpräferenz, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Natalizumab nach Umstellung von i.v. auf s.c. Applikation: ‚Real-World‘ Daten

Florian Rakers¹, Almut Fritsch¹, Matthias Schwab¹

¹Universitätsklinikum Jena - Klinikum Lobeda, Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Der monoklonale Antikörper Natalizumab ist seit 2006 zur Behandlung von erwachsenen Patienten und Patientinnen mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) zugelassen. Neben der i. v. Applikationsform ist Natalizumab seit 2021 auch für die s.c. Anwendung verfügbar. Die Zulassungsstudien lassen auf eine vergleichbare Wirksamkeit sowie ein vergleichbares Sicherheits- bzw. Nebenwirkungsprofil beider Applikationsformen schließen. Ob diese Parameter jedoch auch in der klinischen Routineanwendung zwischen den beiden Applikationsformen vergleichbar sind und welche Applikationsform von den Patienten und Patientinnen präferiert wird, ist aufgrund fehlender ‚Real-World‘ Daten zurzeit unklar.

Ziele: Deskriptive Analyse der Patient und Patientinnenpräferenz, Verträglichkeit und klinischen Wirksamkeit von Natalizumab s.c. nach einem Wechsel von der i.v. Applikationsform.

Fragestellung: Welche Präferenz haben Patient und Patientinnen hinsichtlich der verfügbaren Applikationsformen von Natalizumab? Welche Nebenwirkungen treten während der s.c. Applikation auf? Wie hoch ist die Abbruchrate? Treten klinisch messbaren Veränderungen der MS-Aktivität nach einem Wechsel der Applikationsform auf?

Methoden: Monozentrische, retrospektive Routedatenanalyse des MS-Zentrums der Hans-Berger-Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Jena. Zur Analyse der klinischen MS-Aktivität wurde der Expanded Disability Status Scale (EDSS) Wert und der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) 24, 12 und 1 Monat vor und im Median 4 [min: 2 bis max.: 8] Monate nach der Umstellung von Natalizumab i.v. auf s.c. verwendet.

Ergebnisse: Alle 45 Patienten und Patientinnen, denen aktiv ein Wechsel von Natalizumab i.v. auf s.c. angeboten wurde, stimmten der Umstellung zu. 50 % der Patienten und Patientinnen befürchteten zunächst eine geringere Wirksamkeit der s.c. Applikationsform. Aus ärztlicher Sicht waren die Hauptgründe für die Umstellung vorwiegend schlechte Venenverhältnisse sowie die Entlastung der Infusionskapazitäten. Aus Sicht der Patienten und Patientinnen wurde die wesentlich kürzere Applikationsdauer der s.c. Applikation als Hauptvorteil gesehen. Die mediane Vorbehandlungsdauer der umgestellten Patienten und Patientinnen betrug 64 [10-174] Infusionen, das mediane Alter war 37 [21-56] Jahre, 60 % waren weiblichen Geschlechts, 7 waren JCV-Antikörper positiv (AK-Index <1). 8 Patienten und Patientinnen (18 %) - darunter alle JCV-AK positiven Patienten und Patientinnen - erhielten Natalizumab im 6 Wochenrhythmus.

Die Nebenwirkungsrate während der Umstellungsphase war gering. 2 Patienten und Patientinnen (4,4 %) berichteten über Kopfschmerzen nach den ersten 3 s.c. Injektionen, 2 Patienten und Patientinnen (4,4 %) über Hautreaktionen nach der ersten s.c. Injektion. Ein Patient (2,2 %) brach den Wechsel nach der ersten s.c. Gabe aufgrund von Injektionsschmerzen ab. Während der medianen Beobachtungsdauer von aktuell 6 [3-9] Injektionen mit Natalizumab s.c. traten keine klinisch objektivierbaren MS-Schübe auf. Änderungen im medianen EDSS-Wert über 2 Jahre vor und nach der Umstellung fanden sich nicht (vor und nach Umstellung: 2,0 [0-3,5]). Auch im MFSC und seinen Untertests waren die Patienten in den letzten 2 Jahren vor der Umstellung stabil. Es ergaben sich keine signifikanten Änderungen nach dem Wechsel zur s.c. Applikationsform.

Schlussfolgerungen: Unter ‚Real-World‘ Bedingungen präferieren fast alle MS-Patienten und Patientinnen, die bereits Natalizumab i.v. zur verlaufsmodifizierenden MS-Therapie erhielten, die s. c. gegenüber der i. v. Applikationsform. Die Abbruchrate ist sehr gering. Der Wechsel auf die s. c. Applikationsform gestaltet sich unkompliziert und ohne wesentliche Nebenwirkungen. Hinweise auf eine Veränderung der klinischen MS-Aktivität finden sich in der - allerdings bisher nur kurzen Nachbeobachtungszeit - nicht. Weitere klinische Studien sind notwendig um die klinische Stabilität der MS auch langfristig zu verifizieren sowie mit bildgebenden und neuropsychologischen Methoden zu unterstützen.

Humorale SARS-CoV-2 Impfantwort unter anti-IL6-Rezeptor-Therapie im Vergleich zu anderen Immuntherapien bei NMOsD und MOGAD

Carolin Schwake¹, Thivya Pakeerathan¹, Marius Ringelstein^{2,3}, Orhan Aktas², Mirjam Korporal-Kuhnke⁴, Brigitte Wildemann⁴, Antonios Bayas⁵, Refik Pul⁶, Ulas Ceylan¹, Simon Faissner¹, Kerstin Hellwig¹, Anne-Katrin Pröbstel⁷, Tania Kümpfel⁸, Eva Oswald⁸, Anke Salmen⁹, Florian Then Bergh¹⁰, Clemens Gödel¹⁰, Martin Hümmert¹¹, Corinna Trebst¹¹, Ralf Gold¹, Ilya Ayzenberg¹

¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany, Bochum, Deutschland;

²Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, Düsseldorf, Deutschland;

³Department of Neurology, Center for Neurology and Neuropsychiatry, LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, Düsseldorf, Deutschland;

⁴Molecular Neuroimmunology Group, Department of Neurology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany, Heidelberg, Deutschland;

⁵Neurology and Clinical Neurophysiology, University Hospital Augsburg, Augsburg, Germany, Augsburg, Deutschland;

⁶Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland;

⁷Neurologic Clinic and Policlinic, Departments of Medicine and Biomedicine, University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland, Basel, Schweiz;

⁸Institute of Clinical Neuroimmunology, LMU Hospital, Ludwig-Maximilians Universität München, Munich, Germany, München, Deutschland;

⁹Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland, Bern, Schweiz;

¹⁰Department of Neurology, University of Leipzig, Leipzig, Germany, Leipzig, Deutschland;

¹¹Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Germany, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen der andauernden COVID-19 Pandemie erfolgt der breite Einsatz von neuen mRNA basierten Impfstoffen. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen, wie den Neuromyelitis optica Spectrum Erkrankungen (NMOsD) und MOG- Antikörper assoziierten Erkrankungen (MOGAD), sowie der IL6-Rezeptor-Blockade als ausgewählter Immuntherapie ist die Impfantwort bisher nicht ausreichend dokumentiert. Unter anti-IL6 Therapie erwies sie sich im Rahmen von Grippe-/ Pneumokokken-Impfungen zwar ausreichend, zu mRNA basierten Impfstoffen liegen bisher allerdings keine Daten vor.

Ziele: Retrospektive Analyse des Impfstatus und der humoralen Immunantwort nach COVID-19 mRNA-Impfung in einer Kohorte von NMOsD/MOGAD Erkrankten unter bestehender anti-IL-6 Rezeptor Antikörpertherapie im Vergleich zu anderen Immuntherapien

Methoden: Von vier deutschen Universitätskliniken liegen aktuell Daten zu 86 NMOsD/MOGAD Patienten und Patientinnen mit einem Geimpften-Anteil von 93 % (n= 80) vor. Bei 49 Patienten und Patientinnen (17 MOGAD, 26 AQP4-IgG positive und 6 seronegative NMOsD) war sowohl der verabreichte Impfstoff als auch eine SARS-CoV-2 Spike-AK Bestimmung (Roche Elecsys anti-SARS-CoV-2 S enzyme immunoassay/COV2T Test Siemens) mindestens 1 Monat nach zweiter Impfung ohne stattgehabte COVID-19 Infektion vorliegend. 13 gesunde Personen ohne Immuntherapie wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

Ergebnisse: Die Mehrheit wurde zweifach mit Comirnaty immunisiert (n=50, 80,6 %), 10 Patienten und Patientinnen mit einer Kombination aus Comirnaty/ Vaxzevria (16,1 %) und 2 Patienten und Patientinnen mit Spikevax (3,2 %). Patienten und Patientinnen wurden hinsichtlich ihrer Therapie aufgeteilt in: anti-IL-6 Rezeptor AK Therapie mit Satralizumab/Tocilizumab (n=10), B-Zell depletierende Therapie mit Rituximab (n=17) und orale immunsuppressive/andere Immuntherapien (n=13, 9/13 Azathioprin/Mycophenolat mofetil). In die Kontrollgruppe (n=22) wurden 9 NMOsD/MOGAD Patienten und Patientinnen ohne Immuntherapie und 13 gesunde Kontrollen eingeschlossen.

Das Zeitintervall zwischen zweiter Impfung und Spike-AK Kontrolle war vergleichbar (anti-IL6-Therapie: 59,7±45,3Tage, anti-CD20-Therapie: 91,1±63,9Tage, orale/andere Immunsuppressiva: 93,54±34,6 Tage, Kontrollgruppe: 86,1±53,8 Tage, F(3,56)= .896, p=.449).

Der SARS-CoV-2-Spike-AK Titer unter anti-IL6 Therapie war im Vergleich zur anti-CD20 Therapie signifikant höher (1035,0±1037,4 vs. 42,8±70,6 U/ml, p<.001), fiel allerdings tendenziell geringer als bei der Kontrollgruppe aus, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen (1035,0±1037,4 vs. 1932,4 ± 836,47 U/ml, p=.119).

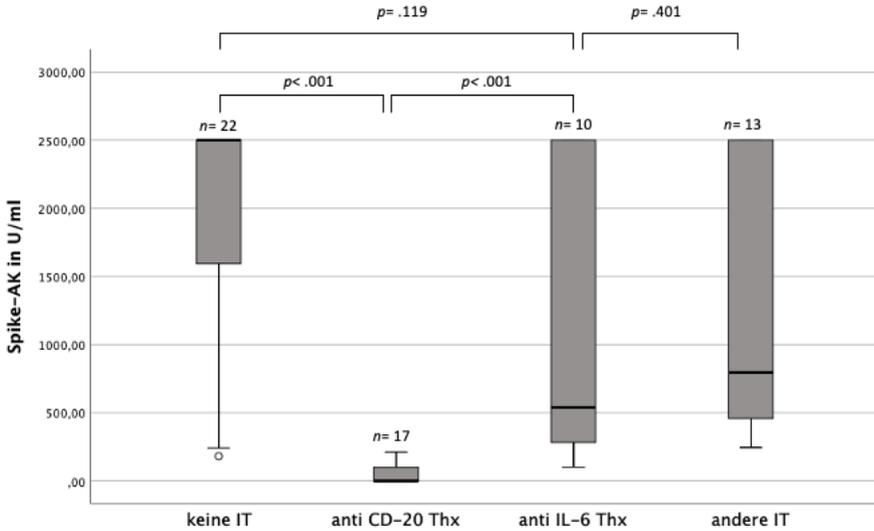


Abb. 1: SARS-CoV-2 Spike-AK Titer (U/ml) unter verschiedenen Therapien

Die Spike-AK Titer unter anti-IL-6 Therapie und anderen Immunsuppressiva waren vergleichbar (1035 ± 1037.4 vs. 1257.9 ± 979.7 U/ml, $p = .401$) und jeweils relativ heterogen (Abb. 1). Das Vorliegen einer Lymphopenie Grad I° ($n = 10/21$) war mit einer schwächeren Impfantwort unter anti-IL-6-Rezeptor bzw. oralen immunsuppressiven/anderen Therapien assoziiert (614 ± 701.5 vs. 1639.6 ± 1019.8 U/ml, $p = .024$). Folgende Faktoren haben keinen Einfluss bei diesen Patienten und Patientinnen gezeigt: Leukopenie, IgG-/IgM-Mangel, Gesamtdauer der Immuntherapie sowie Rituximabtherapie in der Vorgeschichte ($n = 7/23$, Dauer 17.7 ± 9.3 Monate, Kumulativdosis 3071.1 ± 1359.4 mg).

Schlussfolgerungen: Die humorale COVID-19 Impfantwort unter IL-6 Inhibition ist im Vergleich zur anti-CD20 Therapie signifikant höher und vergleichbar mit oralen/anderen Immunsuppressiva. Eine Lymphopenie Grad 1 scheint mit einer reduzierten Impfantwort bei NMO/MS assoziiert zu sein. Eine Tendenz zur schwächeren Impfantwort unter anti-IL-6 Therapie im Vergleich zu Kontrollen ohne Immuntherapie sowie weitere Prädiktoren-Analysen müssen in einer größeren Kohorte überprüft werden. Daten aus weiteren Zentren werden aktuell analysiert und auf dem Kongress berichtet.

Chimeric AutoAntibody Receptor T cells targeting autoreactive B cells in N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis

Momsen Reincke¹, Niels von Wardenburg¹, Marie Homeyer¹, Hans-Christian Kornau¹, Dietmar Schmitz¹, Inan Edes^{2,2}, Harald Prüß¹

¹Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ²Max Delbrück Centrum, Berlin, Deutschland

Background: NMDA receptor (NMDAR) encephalitis is the most common autoimmune encephalitis causing psychosis, epileptic seizures and cognitive impairment. Current treatment options are based on broad immunosuppression or non-selective antibody removal, resulting in often treatment-limiting side effects or insufficient responses. Disease-defining pathogenic autoantibodies bind the NMDAR leading to its internalization and subsequent synaptic alterations.

Methods and results: Here, we developed NMDAR-specific Chimeric AutoAntibody Receptor (NMDAR-CAAR) T cells to selectively target the source of disease-causing autoantibodies, anti-NMDAR-specific B cells. NMDAR-CAARs consist of an extracellular NMDAR autoantigen fused to intracellular 4-1BB/CD3ζ domains. After coculture with Nalm6 or K562 cells expressing anti-NMDAR-specific B cell receptors (BCRs), human NMDAR-CAAR T cells released interferon-gamma and granzyme B as markers of T cell effector function and killed target cells in an antigen-specific manner with high specificity.

Furthermore, target cell encounter in vitro induced proliferation of NMDAR-CAAR T cells. In a NOD/Shi-scid/IL-2R^{null} (NOG) mouse model, treatment with NMDAR-CAAR T cells led to depletion of Nalm6 B cells expressing an anti-NMDAR BCR and sustained reduction of autoantibody levels with no notable off-target toxicity.

Conclusion: For the first time, this strategy could provide a highly selective treatment of a severe neurological autoimmune disease with reduced side effects, faster remission and better long-term prognosis. These results will pave the way for clinical trials of CAAR-T cells in patients with antibody-mediated neurological disorders and can be expanded to a broader spectrum of antibody-mediated diseases.

Hirnreaktivität von monoklonalen Antikörpern aus Patienten mit COVID-19 und neurologischen Symptomen

Momsen Reincke¹, Jakob Kreye¹, Marie Homeyer¹, Christiana Franke¹, Harald Prüß¹

¹Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Neurologische Symptome sind sowohl in der Akutphase von COVID-19, als auch in der post-akuten Phase („long-COVID“) häufig. Zwar ist die Pathogenese der neurologischen Komplikationen größtenteils ungeklärt, es werden jedoch verschiedene immunologische Mechanismen wie z. B. Autoimmunität gegen Strukturen des Nervensystems als Ursache diskutiert. Zuletzt wurde in verschiedenen Fallserien über Autoantikörper im Serum oder im Liquor von Patienten und Patientinnen mit COVID-19 und neurologischen Symptomen berichtet.

Ziele: Isolation und Charakterisierung von monoklonalen Antikörpern von Patienten und Patientinnen mit COVID-19 und neurologischen Symptomen.

Fragestellung: Gegen welche Zielstrukturen ist die Antikörper-Antwort bei COVID-19 mit neurologischen Symptomen gerichtet? Haben Patienten und Patientinnen mit COVID-19 und neurologischen Symptomen im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit COVID-19 ohne neurologische Symptome auf monoklonaler Ebene eine erhöhte Frequenz von Antikörpern mit Hirnreaktivität? Führt die Bindung von Autoantikörpern an Hirnstrukturen zu funktionellen Effekten?



Methoden: Von 11 Patienten und Patientinnen mit COVID-19 mit neurologischen Symptomen wurden mittels Einzelzellsequenzierung und rekombinanter Antikörperproduktion monoklonale Antikörper aus dem Blut und Liquor isoliert und hinsichtlich ihrer Reaktivität und Sequenzeigenschaften untersucht.

Ergebnisse: Von über 400 isolierten Antikörpern wurden mehr als 200 mittels Testung auf unfixiertem Maushirngewebe, Polyreaktivitäts-ELISA und Reaktivität gegen SARS-CoV-2 charakterisiert. Mehr als 10 % der Antikörper waren hirnreaktiv, es bestand jedoch keine Korrelation mit Reaktivität gegen SARS-CoV-2. Hoch-affine Antikörper gegen Strukturen der weißen Substanz traten gehäuft auf, und es konnten Antikörper mit verwandtem Bindungsmuster aus unterschiedlichen Patienten und Patientinnen isoliert werden.

Schlussfolgerungen: Monoklonale Antikörper aus dem Blut und Liquor von Patienten und Patientinnen mit COVID-19 und neurologischen Symptomen sind häufig hirnreaktiv und divers in Bezug auf ihre funktionellen Eigenschaften. Diese Ergebnisse können zu neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei Long-COVID und verwandten Syndromen führen.

771

Gray Matter Damage: Automatisierte Analyse der grauen Substanz gealterter Mäuse im Cuprizone-Modell erkennt zuverlässig De- und eingeschränkte Remyelinisierung

Thiemo Möllenkamp¹, Stefan Gingele¹, Florian Henkel¹, Lara-Jasmin Schroeder¹, Thomas Skripuletz¹, Martin Stangel¹, Viktoria Gudi¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Während bisher immunsuppressive Therapieansätze dominierten, rückt zunehmend die potentielle Reversibilität von Schädigungen durch Remyelinisierung insb. der grauen Substanz in den Fokus. Das bisher etablierte Cuprizone-Modell bedient sich eines Kupferchelator-haltigen Futters, das in jungen Mäusen (8-10 Wochen alt) zu toxischer Demyelinisierung des Nervensystems führt.

Nach dem Absetzen von Cuprizone regenerieren sich die Myelinscheiden innerhalb weniger Tage, was die Identifizierung Remyelinisierungsfördernder und -hemmender Substanzen erschwert und nicht der Situation bei MS widerspiegelt, sodass auf diesem Modell basierende Ergebnisse nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind. Demgegenüber nimmt die Remyelinisierungskapazität mit höherem Alter ab.

Ziele: Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Cuprizone-induzierte De- und Remyelinisierung hippocampaler und kortikaler Regionen von gealterten Mäusen (6 Monate) anhand bioinformatischer Methoden zu charakterisieren.

Fragestellung: Wie wirkt sich das modifizierte Protokoll einer Cuprizone-Administration in 6 Monate alten Mäusen auf die De- und Remyelinisierung, sowie die gliale Reaktion und den neuronalen Schaden des Hippocampus und des Cortex aus? Gibt es weitere explorative Parameter, die in diesem Kontext auffällig sind? Ist es möglich, den Myelin-Status und zellbasierte Reaktionsmuster im Hippocampus und Cortex mithilfe eines neuronalen Netzes reproduzierbar auszuwerten?

Methoden: 6 Monate alte Mäuse wurden für 6,5 Wochen mit 0,4 % Cuprizone-haltigem Futter behandelt. Nach Expositionsende wurden die Mäuse für 3,5 Wochen nachbeobachtet. Zu den Zeitpunkten 5, 6, 6,5, 7, 8, 9 und 10 Wochen wurden jeweils mikroskopische Schnitte des murinen Gehirns angefertigt und in Hinblick auf Myelin, Oligodendrozyten, Mikroglia, Astrozyten, Neurone, Synapsen und Dendriten gefärbt und anschließend analysiert. Mithilfe der Open Source Software QuPath wurden der Gyrus Dentatus und die CA1 und CA3 Region des Hippocampus, sowie Schicht I-IV und V-VI des Cortex separat annotiert und anschließend unter Verwendung von neuronalen-Netzwerk-basierten Algorithmen zunächst segmentiert und anschließend klassifiziert.

Ergebnisse: Nach 5-wöchiger Verabreichung des Kupferchelators Cuprizone kam es zunächst zu einer signifikanten De- und anschließend nur zu einer partiellen Remyelinisierung, die mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerks auf Durchlicht- und Fluoreszenzbildern gemessen wurde. Die Zellen wurden mit einem Random-Tree-Classifer quantifiziert: Während Mikroglia-Zellzahlen zeitverzögert noch während der Remyelinisierung zu- und nur langsam wieder abnahmen, bildete sich die Astrozytose schnell nach Absetzen des Cuprizone-haltigen Futters zurück.

Die nach 6.5 Wochen deutlich verringerte Oligodendrozyten-Population regenerierte sich im Cortex schnell, im Hippocampus jedoch nur unvollständig. Neuronale Schäden waren nicht sichtbar, während die Größe der Hirnrinde, als auch der Pyramidenschicht des Hippocampus zunächst ab- und im Laufe der Remyelinisierung wieder zunahm. Darüber hinaus waren auch Synapsen und Dendriten über einen längeren Zeitraum reversibel betroffen.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend ermöglicht die Etablierung dieses Protokolls die Untersuchung der Remyelinisierungsvorgänge, die mit der menschlichen Pathogenese besser übereinstimmen als in bisherigen Modellen. Darüber hinaus stellen wir bioinformatische Ansätze vor, die ein breites Spektrum von Messungen der glialen Reaktionen und des Myelinisierungsstatus in objektiver Weise ermöglichen.

783

Häufigkeit von MOG-Antikörpern in einem Ulmer Kollektiv mit autoimmun-entzündlichen Erkrankungen des Zentralen Nervensystems

Veronika Still¹, Eva Werdin¹, Ioannis Vardakas¹, Hayrettin Tumani¹, Makbule Senel¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein Antikörper (MOG-AK) assoziierte Erkrankungen des zentralen Nervensystems (MOGAD oder MOG-EM) werden zunehmend als eine eigene Krankheitsentität gesehen.

Ziele: Bestimmung der Häufigkeit von MOG-AK positiven Befunden im Serum in einem Patientenkollektiv mit autoimmun-entzündlichen Erkrankungen des ZNS und Charakterisierung des klinischen Befundes.

Fragestellung: Wie häufig lassen sich MOG-AK im Serum bei Patienten und Patientinnen mit autoimmun-entzündlichen ZNS-Erkrankungen nachweisen? Bei welchen Krankheitsbildern kommen MOG-AK vor? Gibt es hinsichtlich des klinischen Bildes sowie der laborchemischen Eigenschaften Unterschiede zu phänotypisch ähnlichen Erkrankungen?

Methoden: Untersucht wurden Serumproben von Patienten, die in den Jahren 2011-2018 aufgrund einer autoimmun-entzündlichen ZNS-Erkrankung in der Neurologie der Uniklinik Ulm stationär behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Optikusneuritis, eine Myelitis, eine Multiple Sklerose, eine NMO/MS, eine Autoimmunenzephalitis oder eine andere autoimmun-entzündliche ZNS-Erkrankung vorlag und Material für die Testung in der Biobank der Neurologie Ulm vorhanden war. Die Bestimmung des MOG-AK-Status erfolgte über indirekte Immunfluoreszenz. Hierzu wurde das BIOCHIP-System der Firma EUROIMMUN genutzt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 788 Serumproben von 788 Patienten und Patientinnen untersucht. Bei 16 von 788 Patientenseren konnten MOG-AK nachgewiesen werden. In dieser Gruppe vorwiegend weiblicher Patientinnen(w/m:13/3) lag das mediane Alter bei 28 Jahren.

Klinisch litten 13 Patienten und Patientinnen an einer unilateralen Optikusneuritis, ein Patient unter einer langstreckigen Myelitis und in zwei weiteren Fällen lag die Diagnose einer MS vor. Liquordiagnostisch lag die mediane Leukozytenzahl sowohl bei den Patienten und Patientinnen mit MOG-AK-Nachweis als auch bei den Fällen mit fehlendem Antikörper-Nachweis bei 2 Zellen/ μ l.

Eine Liquorpleozytose (Leukozyten $>5/\mu$ l) zeigte sich bei vier Patienten und Patientinnen mit MOG-AK-Nachweis (25 %), im MOG-negativen Kollektiv lag dieser Anteil bei 32 %. Oligoklonale Banden wurden in der Hälfte der Fälle mit MOG-AK-Nachweis (8 von 16) gesehen. Im Gegensatz hierzu wurde bei den MOG-AK-negativen Patienten und Patientinnen in 68 % der Fälle OKBs nachgewiesen. Die MRZ-Reaktion wurde in 9 der 16 Fällen mit MOG-AK-Nachweis untersucht und zeigte



nur bei einer Patientin mit der Diagnose einer MS und MOG-AK-Nachweis ein positives Ergebnis. Eine Schrankenstörung lag bei 12 % der Patienten und Patientinnen mit MOG-AK-Nachweis vor, bei den Fällen ohne MOG-AK zeigte sich eine solche in 28 %.

Schlussfolgerungen: MOG-AK konnten in diesem Kollektiv autoimmun-entzündlicher ZNS-Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 2 % nachgewiesen werden. Die häufigste klinische Präsentation bei MOG-AK-Nachweis war - wie bisher beschrieben - eine isolierte Optikusneuritis. Zudem gelang der Nachweis bei einer isolierten Myelitis, aber auch bei zwei Fällen einer MS. Liquordiagnostisch zeigte sich bei den Fällen mit MOG-AK-Nachweis in 25 % eine Pleozytose. In der Hälfte der Fälle konnten liquorspezifische OKBs nachgewiesen werden. Dieser Anteil liegt in der Literatur bisweilen niedriger. Eine positive MRZ-Reaktion, welche nicht typisch für eine MOGAD ist, zeigte lediglich eine Patientin, bei der zudem zuvor die Diagnose einer MS gestellt worden war. Dies könnte zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung hilfreich sein. Die Untersuchung dieser MOG-AK positiven Patienten und Patientinnen im Längsschnitt steht allerdings aktuell noch aus.

788

Relapse rates in the postpartum period in multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis

Lea Steinberg¹, Charlotte Schubert¹, Julia Peper², Kerstin Hellwig³, Caren Ramien¹, Sascha Köpke⁴, Alessandra Solari⁴, Andrea Giordano⁵, Stefan M. Gold⁶, Tim Friede⁷, Christoph Heesen¹, Anne Christin Rahn²

¹University Hospital Hamburg-Eppendorf, Department of Neurology, Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, Hamburg, Deutschland; ²University of Lübeck, Institute of Social Medicine and Epidemiology, Lübeck, Deutschland; ³St. Josef Hospital, Ruhr-University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland; ⁴Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano, Deutschland; ⁵Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Mailand, Italy; ⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Psychiatry, Campus Benjamin Franklin (CBF), Berlin, Deutschland; ⁷University Medical Center Göttingen, Department of Medical Statistics, Göttingen, Deutschland

Background: The influence of pregnancy on the course of Multiple Sclerosis (MS) has long been controversial. While historical evidence suggests a substantial decline in relapse rates during pregnancy followed by a rebound in the postpartum period, more recent work yielded equivocal results.

Objectives: We performed a systematic review and meta-analysis on data from cohort studies to determine whether women with MS experience increased relapse rates after delivery.

Methods: A systematic literature search was performed in the databases MEDLINE (via Ovid) and Epistemonikos on the topic "motherhood choice in MS" (last updated in March 2022) with no language restrictions. We included cohort studies assessing the association between pregnancy and MS relapse activity after 3 (main outcome measure), 6, 9, and 12 months postpartum. Abstract and full-text screening, as well as quality ratings, were performed by two independent raters. We analyzed rate ratios comparing the annualized relapse rate (ARR) for the different periods.

Furthermore, information about disease modifying therapy (DMT) and breastfeeding were included, if available. Log rate ratios and the corresponding standard errors (SE) were extracted and combined in random-effect meta-analyses.

Results: 18 studies including over 5000 patients were eligible for the meta-analysis. Women with MS showed a significantly increased relapse rate risk in the first three months postpartum, compared to pre-conception. Until the end of the first postpartum year, the relapse rate returned to pre-pregnancy values. Relapse ratios were influenced by the given DMT and exclusive breastfeeding.

Conclusion: Our meta-analysis confirms an increased postpartum ARR in the first 3 months postpartum even in the age of widely available immunotherapies. This should be considered in counselling women with multiple sclerosis who are considering pregnancy, particularly concerning immunotherapy management during and after pregnancy.

Atypisches Guillain-Barré-Syndrom: ein diagnostisches Dilemma.

Naman Zala¹, Kemal Aydin², Burc Bassa², Uta Meyding-Lamadé²

¹Krankenhaus Nordwest, Neurointensiv, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Krankenhaus Nordwest, Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine häufige Ursache einer akuten schlaffen Lähmung, die durch eine symmetrische Schwäche der Extremitäten und Hyporeflexie/Areflexie gekennzeichnet ist. Die häufigsten Subtypen sind AIDP und AMAN. Die weniger häufigen Subtypen sind das MFS und die pharyngeal-zervikal-brachiale (PCB) Variante, das sich durch eine schnell fortschreitende oropharyngeale und zervikobrachiale Schwäche in Verbindung mit Areflexie in den oberen Extremitäten zeigt. Eine neue Variante von GBS wurde von Kim et. al. als akutes Bulbarparese-Plus-Syndrom (ABPp) beschrieben. Dies wird als akute Bulbarparese mit anderen kranialen Symptomen oder zusätzlichen Zeichen wie Ataxie, aber ohne Nacken- oder Extremitätenschwäche kategorisiert.

Ziele: Wir stellen einen Fall eines 33-jährigen Patienten vor, der aufgrund einer seit 2 Tagen zunehmenden Dysarthrie, bilaterale Abducensparese, Parästhesien sowie Verlust der MER der unteren Extremitäten in die Notaufnahme kam. Eine Woche vor den Symptomen wurde bei ihm eine *Campylobacter*-Gastroenteritis diagnostiziert. cCT und Labor zeigten keine signifikanten Pathologien. Die Liquoranalyse zeigte eine Pleozytose (14 Zellen/ μ l) sowie leicht erhöhte Eiweißspiegel (71 mg/dl) ohne Nachweis von Krankheitserregern. Am Folgetag kam es zur Verschlechterung der Dysarthrie, zudem entwickelte Patient eine Dysphagie, beidseitige Fazialisparese, erweiterte Pupillen mit träger Lichtreaktion sowie oropharyngeale, Nacken- und Schultermuskelschwäche. Der atypische Verlauf mit dem Fehlen wichtiger klinischer Befunde und einem normalen Liquoreiweißspiegel führte in unserem Fall zu einem diagnostischen Dilemma.

Fragestellung: Das klassische GBS ist eine demyelinisierende Neuropathie mit aufsteigender motorischer Schwäche. Die unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen können auf unterschiedliche auslösende Faktoren in verschiedenen geografischen Gebieten und genetische Anfälligkeit zurückzuführen sein. Von vielen der identifizierten Infektionserreger wird angenommen, dass sie die Produktion von Antikörpern induzieren, die mit spezifischen Gangliosiden und Glykolipiden kreuzreagieren. Der MFS sowie ABPp-Syndrom sind besonders mit Anti-GQ1b-Antikörper assoziiert. Anti-GQ1b-Antikörper schädigen die motorische Nervenendigung durch einen Komplement-vermittelten Mechanismus. Die Hälfte der Patienten und Patientinnen mit PCB tragen Anti-GT1a-Antikörper, die häufig mit GQ1b kreuzreagieren. Bei einem klassischen GBS ist die Schwäche aufsteigend und symmetrisch. Eine Hirnnerven-Beteiligung wird bei 45-75 % der Patienten und Patientinnen beobachtet. Im Gegensatz beginnt das MFS mit Hirnnervenausfällen. Die Diagnose von GBS basiert auf dem klinischen Bild, Liquoranalyse und elektrophysiologische Untersuchungen. Liquoruntersuchungen zeigen eine albuminozytologische Dissoziation.

Methoden: Die elektrophysiologische Untersuchung zeigte keine pathologischen Veränderungen. Im MRT wurde eine abnorme symmetrische Kontrastverstärkung der Hirnnerven festgestellt. Aufgrund der rasch fortschreitenden peripheren und kranialen Nervensymptome wurde mit der IVIG-Therapie begonnen. Die serologische Analyse zeigte positive Ergebnisse für Anti-GQ1b-Antikörper. In Anbetracht dieser Befunde wurde eine Eskalation auf Plasmapherese eingeleitet. Eine erneute Liquoranalyse zeigte weiterhin keine signifikante albuminozytologische Dissoziation. Die antineuronale Antikörperanalyse ergab positive Ergebnisse für Anti-CV2- und Ma2/Ta-Antikörper. Die CT-Untersuchungen zeigten keine Tumore.

Ergebnisse: Ein MRT Verlaufskontrolle ergab eine Zunahme der symmetrischen Kontrastverstärkung der Hirnnerven ohne Hinweise auf weitere pathologische Veränderungen. Nach 3 Monaten zeigte sich klinisch neurologisch eine mittelgradige beidseitige Fazialisparese, eine leichte Tetraplegie, eine Dysarthrie und eine diskrete Dysphagie.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend zeigt dieser Fall die Bedeutung der Einsicht in die vielfältigen Facetten des GBS. Die Möglichkeit einer komplexen klinischen Präsentation mit vielen sich überschneidenden Symptomen verschiedener GBS-Varianten kann sich als diagnostisch herausfordernd erweisen. Ein normales CSF-Profil schließt GBS nicht aus, was weitere Studien zur Identifizierung der Pathophysiologie und Möglichkeit eines anderen Subtyps von GBS erforderlich macht.



805

Hypoglossusparese nach SARS-CoV-2 Impfung – Bericht über zwei Fälle

Jürgen Panholzer¹, Lukas Kellermair¹, Christian Eggers¹

¹Kepler Uniklinikum, Neurologie, Linz, Österreich

Hintergrund: Die SARS-CoV-2 Impfung geht mit einem erhöhten Risiko an als autoimmunologisch aufgefassten Erkrankungen einher. Auf neurologischem Gebiet sind dies Fazialisparesen, das Guillain-Barre-Syndrom (GBS) und myasthene Erkrankungen. Unabhängig von Impfungen sind Fazialisparesen häufig und in ca. 70 % idiopathisch. Hypoglossusparesen hingegen sind selten und erst recht als idiopathische Variante eine Rarität. Wir berichten über zwei Patienten, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Impfung eine Hypoglossusparese entwickelten.

Kasuistik: Zwei sonst gesunde Patienten, ein 59-jähriger Mann und eine 39-jährige Frau, entwickelten eine einseitige Hypoglossusparese 10 bzw. 7 Tage nach der zweiten SARS-CoV-2-Impfung mit den Impfstoffen von AstraZeneca und BioNTech/Pfizer. Bei beiden zeigten sich in der Nadel-Elektromyographie Denervierung und Ausfall motorischer Einheiten. CT, MRT, Laborwerte aus Blut und Liquor sowie die HNO-Untersuchung ergaben keinen auffälligen bzw. erklärenden Befund. Bei beiden kam es im Verlauf zu einer deutlichen Verbesserung.

Schlußfolgerung: Bei fehlendem Hinweis auf andere Ursachen und aufgrund des engen zeitlichen Zusammenhangs mit der SARS-CoV-2 Impfung nehmen wir bei beiden Patienten einen kausalen Zusammenhang an. Wir begründen dies mit der Seltenheit von isolierten Hypoglossusparesen insgesamt, besonders aber damit, dass in den allermeisten Fällen eine klare Ätiologie festgemacht werden kann.

Wir schlagen die Aufnahme von Hypoglossusparesen in die Gruppe der neurologischen Krankheiten vor, die als Komplikation einer SARS-CoV2-Impfung ausgelöst werden können. Postvazinale neurologische Erkrankungen sind seit vielen Jahrzehnten bekannt. Sie werden im Allgemeinen dadurch erklärt, dass die Impfung einen immunologischen Prozess anstößt, der sich auch gegen Gewebe des Nervensystems richtet.

Entsprechend finden sich multiple kasuistische Darstellungen in der Literatur zu neurologischen, als autoimmun aufgefassten Krankheiten nach SARS-CoV-2-Impfung. Erst kürzlich fand eine in *Nature Medicine* publizierte, sehr große Fall-Kontroll-Studie ein erhöhtes Risiko für Fazialisparese, Guillain-Barré-Syndrom und myasthenische Erkrankungen nach SARS-CoV-2-Impfung.

806

Chimäre Autoantikörper Rezeptor (CAAR) T Zellen als Antigen-spezifische Immuntherapie der AChR-Antikörper-positiven Myasthenia gravis

Niels von Wardenburg^{1,2}, Momsen S. Reincke^{1,2}, Marie-Alice Homeyer², Andreas Pelz¹, Andreas Meisel¹, Harald Prüß^{1,2}

¹Charité, Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Autoantikörper gegen den nikotinischen Acetylcholinrezeptor (AChR) werden für die Entwicklung der neuromuskulären Autoimmunerkrankung Myasthenia gravis verantwortlich gemacht, welche unbehandelt durch eine progrediente Schwäche der Skelettmuskulatur zu schwerer körperlicher Behinderung führt. Die aktuell verfügbaren kausalen Therapieansätze basieren auf einer relativ unselektiven Immunsuppression, welche mit potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen kann und deren Wirkung auch im Langzeitverlauf bei einer nicht kleinen Patientengruppe unzureichend ist.

Ziele: Ziel dieses Projektes ist die präklinische Entwicklung und Testung einer antigen-spezifischen und effizienten T Zell-basierten Immuntherapie.

Fragestellung:

1. Werden AChR Chimäre Autoantikörper Rezeptor (CAAR) T Zellen durch AChR-Antikörper-produzierende B Zellen in-vitro aktiviert?
2. Können AChR CAART Zellen diese B Zellen spezifisch und vollständig lysieren?

Methoden: Durch molekularbiologische Methoden wurden zwei AChR CAAR-Konstrukte generiert. Die Aktivierung von AChR CAART Zellen durch AChR-Antikörper-produzierende B Zellen wurde in *Cytokine-release Assays* sowie in einer durchflusszytometrischen Expressionsanalyse von Aktivierungsmarkern evaluiert. Die spezifische Zytolyse von AChR-Antikörper-produzierenden B Zellen wurde in einem Luciferase-basierten Assay in-vitro getestet.

Ergebnisse: Humane T Zellen exprimierten AChR α 1 und AChR β 1 CAARs nach lentiviraler Transduktion. AChR CAAR T Zellen sezernierten Interferon- γ und Granzym B nach Inkubation mit AChR-Antikörper-produzierenden B Zellen. Die Aktivierung der AChR CAAR T Zellen spiegelte sich auch in der Expression der Aktivierungsmarker CD25 und CD69 wider. Die AChR CAART Zellen haben selektiv und effektiv die krankheitsrelevanten B Zellen lysiert.

Schlussfolgerungen: In dieser präklinischen Studie konnte gezeigt werden, dass AChR CAART Zellen eine neue, potenziell effektive und hochspezifische Immuntherapie der Myasthenia gravis ermöglichen.

826

Serum and Cerebral Spinal Fluid Neurodegenerative Biomarkers and Neuropsychiatric Symptoms in Post-COVID-Syndrome: Comparison of Military Patients with Non-COVID Controls

Daniel Apel¹

¹Zentraler Sanitätsdienst der Bundeswehr (Bundeswehrkrankenhaus Berlin), Neurologie, Berlin, Deutschland

Background: Due to its neurotrophic potential SARS-CoV2 may cause neurological complications during acute infection, but also long-term health consequences diagnosed as Long COVID or Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) are to a wide extent neurological and neuropsychiatric in nature. Immunological dysregulation and blood-CSF-barrier dysfunction are key features being discussed as a correlate of neurological PASC components, however, the pathophysiological basis of a potentially persistent (subliminal) neurodegeneration or functional impairment remains unclear.

Expression of serum and CSF neurodegenerative biomarkers has been shown to be associated with analyzed parameters, biological compartment, COVID19 symptom severity and outcome, neurological comorbidities and follow-up period.

Objective: The monocentric clinical study aims to:

- i. Evaluate the expression serum and CSF neurodegenerative Biomarkers in military PASC patients and Non-COVID controls,
- ii. Compare the expression in the two respective biological compartments and;
- iii. Relate it to clinical neuropsychological and neuropsychiatric symptoms adjusted for initial symptom severity.

Methods: Based on a large-scale biochip study, NSE, NF-L, GFAP and MBP were selected as serum and CSF biomarkers to cover a wide range of potentially affected central nervous system (CNS) cell types and pathomechanisms. All military patients presenting to the interdisciplinary PASC outpatient department at the Military Hospital of the Federal Armed Forces of Germany Berlin with documented SARS-CoV2 infection and diagnosed Post-COVID-Syndrome according to senior neurologists and internists were offered study participation.

In addition to clinical and laboratory diagnostics, patients received radiological (brain MRI), neuropsychological and pulmonary diagnostics. Enrollment of N = 30 PASC patients and selection of a matched control group of Non-COVID subjects from neurological inpatients (including patients with and without neurological primary diagnosis) is intended. The Study has been registered in the German Clinical Trials Register (GCTR).



Results: The study is active and selecting participants for the above-mentioned subgroups. After having received written informed consent, currently 19 patients (9 PASC, 10 controls) are identified to be eligible for inclusion. Patient recruitment will be completed and prepared laboratory assays will be conducted. Descriptive and inferential statistics adjusted to parameter distributions will be used for group comparisons, correlational and regression analyses.

Conclusion: The study will contribute to the vast and growing body of literature on neuropsychiatric and neuropsychological deficits in PASC/Post-COVID-Syndrome and its potential underlying pathomechanism. It will combine the inclusion of different serum and CSF biomarkers and the comparison of their compartment-related expression with a comprehensive characterization of patients as unique features, especially within the particular populations of (German) military personnel. An extension of the current study protocol into a longitudinal design with follow-up at 12 months and statistical analysis using a linear mixed-effect model is intended.

838

Langzeitdaten zur klinischer Effektivität von Cladribin Tabletten in einer Real-Welt-Kohorte

Refik Pul¹, Christoph Kleinschnitz¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Cladribin-Tabletten stellen mit ihrem Wirkmechanismus die jüngste Pulstherapie dar. Die Europäische Arzneimittelagentur erteilte dieser Behandlung die Zulassung am 25.08.2017. Die kumulative Dosis beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre. Die Dosis wird pro Behandlungsjahr auf zwei Behandlungswochen im Abstand von 4 Wochen verteilt. In den Jahren 3 und 4 sind gemäß der Zulassung keine Behandlungen vorgesehen.

Ziele: Analyse von Langzeitdaten einer prospektiv geführten Real-Welt-Kohorte hinsichtlich der klinischen Effektivität von Cladribin-Tabletten.

Fragestellung: Wie effektiv ist die Behandlung mit Cladribin-Tabletten in einer heterogenen Patientenkohorte?

Methoden: Analyse der mittleren jährlichen Schubrate, der 3-Monatsbehinderungsprogression, des Auftretens von neuen T2-Läsionen in den Behandlungsjahren 1 – 5 und des kombinierten Endpunkts NEDA-3 nicht-parametrisch als Ereignisanalyse (Kaplan-Meier-Schätzer) sowie als gebundene Daten im Paarvergleich (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test).

Ergebnisse: Die Kohorte umfasste 213 Patienten und Patientinnen. Die Reduktion der mittleren jährlichen Schubrate in den ersten vier Behandlungsjahren betrug 78,4 – 86,6 %. Über 50 % der Patienten und Patientinnen haben bis zum vierten Behandlungsjahr keine Schübe erlitten.

Im Vergleich zu den Anfangswerten lag ein signifikanter Anstieg sowohl der EDSS und der Anzahl von T2-Läsionen im zweiten und vierten Behandlungsjahr vor, wobei 50 % der Patienten und Patientinnen bis zum vierten Behandlungsjahr in der neurologischen Untersuchung unverändert waren bzw. keine neuen Läsionen in den MRT-Untersuchungen aufwiesen. Für die ersten vier Behandlungsjahre wurden folgende NEDA-3 ermittelt: 77 %, 57 %, 44 % und 40 %.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten erweist sich auch in einer großen, heterogenen Real-Welt-Kohorte als effektiv.

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

79

Pharyngeale Elektrostimulation zur Behandlung der Postextubationsdysphagie beim akuten Schlaganfall

Sonja Suntrup-Krüger¹, Paul Muhle¹, Bendix Labeit¹, Thomas Marian¹, Jens Burchard Schröder¹, Inga Claus¹, Sigrid Ahring¹, Tobias Warnecke², Rainer Dziewas²

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

Hintergrund: Die Postextubationsdysphagie (PED) stellt bei intensivmedizinisch behandelten Schlaganfall-Patient und -Patientinnen einen sehr relevanten Risikofaktor für ein Extubationsversagen dar. Reintubationen sind mit negativen Konsequenzen wie Pneumonien, verlängerter Behandlungsdauer, Notwendigkeit einer Tracheotomie und einer insgesamt erhöhten Morbidität assoziiert.

Die Pharyngeale Elektrostimulation (PES) ist ein Neurostimulationsverfahren, das die Erholung der Schluckfunktion nach einem Schlaganfall unterstützt und in der aktuellen Leitlinie „Neurogene Dysphagie“ der DGN bereits zur Behandlung der Dysphagie bei tracheotomierten Schlaganfall-Patient und -Patientinnen mit supratentorieller Läsion empfohlen wird.

Ziele: Evaluation des therapeutischen Nutzens der PES im Vergleich zur Scheinstimulation zusätzlich zur Standardtherapie bei zuvor oral intubierten und -Patientinnen mit schwerer Postextubationsdysphagie.

Fragestellung: Wirkt sich bei frisch extubierten Schlaganfall-Patient und -Patientinnen mit schwergradiger Dysphagie eine unmittelbar begonnene PES-Behandlung im Vergleich zur Scheinstimulation positiv auf die primären Endpunkte „Notwendigkeit der Reintubation <120h nach Extubation“, „Entwicklung einer Pneumonie“, sowie die sekundären Endpunkte „Erholung der Schluckfunktion“, „Zeitspanne bis zur vollständigen Oralisierung“ und „Verweildauer“ aus?

Methoden: 60 extubierte, akute Schlaganfall-Patient und -Patientinnen der neurologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Münster wurden konsekutiv in diese randomisierte, kontrollierte Pilotstudie eingeschlossen. Es wurden Patienten und Patientinnen rekrutiert, die in der Fiberoendoskopischen Evaluation des Schluckaktes (FEES) eine schwere Dysphagie aufwiesen (Score >4 auf der 6-stufigen Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale, FEDSS). Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 4h nach Extubation, der Behandlungsbeginn binnen 2h danach. Die PES erfolgte an drei aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils 10 Minuten täglich.

Ergebnisse: Initiale Schlaganfall- und Dysphagiecharakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Die Reintubationsrate innerhalb von 120 h nach Extubation lag in der PES-Gruppe niedriger (13% vs. 33%; $p=0.067$), erreichte jedoch knapp keine statistische Signifikanz.

Die Pneumonierate war signifikant niedriger (60%vs.83%; $p=0.045$). Patienten und Patientinnen der Stimulationsgruppe zeigten eine signifikant bessere Schluckfunktion nach drei Tagen im Vergleich zur Scheinbehandlungsgruppe (FEDSS 3.3 vs. 4.3 Punkte; $p<0.0005$).

Patienten und Patientinnen der PES-Gruppe konnten während der weiteren Behandlung früher vollständig oral ernährt werden (nach 4.3 vs.10.2 Tagen; $p=0.001$). Am Ende des Aufenthalts waren nur 27% der PES-Gruppe, jedoch 53% der Sham-Gruppe von einer Sondenernährung abhängig ($p=0.035$).

Die Verweildauer nach Studieneinschluss sowohl auf der Intensiv-/Intermediate Care-Station (7.9 vs. 15.8 Tage; $p=0.004$), als auch im Krankenhaus insgesamt (13.8 vs. 21.9 Tage; $p=0.004$) war signifikant kürzer in der PES- gegenüber der Scheinbehandlungsgruppe.



Schlussfolgerungen: Die zeitnahe Anwendung der PES bei frisch extubierten, schwer dysphagischen Schlaganfall-Patient und -Patientinnen wirkt sich positiv auf die Erholung der Schluckfunktion aus und reduziert so das Pneumonierisiko, begünstigt eine frühzeitige und vollständige Oralisierung und reduziert die Verweildauer auf der Intensivstation bzw. in der Klinik. Möglicherweise kann die PES auch das Risiko für ein Extubationsversagen bei schwerer Dysphagie verringern. Die Ergebnisse sollten in einer multizentrischen Studie überprüft werden.

117

Subkortikale T2-Signalstörungen im cMRT bei hyperosmolarem hyperglykämischem Syndrom (HHS)

Jorge Plümer¹, Marcel Janz¹, Randolf Klingebiel², Frédéric Zuhorn¹, Wolf-Rüdiger Schäbitz¹, Andreas Rogalewski¹

¹Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Universitätsklinik für Neurologie, Bielefeld, Deutschland; ²Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund: Ein hyperosmolares hyperglykämisches Syndrom (HHS) ist ein klinisches Syndrom, das eine Hyperglykämie, Serumhyperosmolalität sowie eine intrazelluläre Dehydratation mit geringer oder fehlender Ketoazidose umfasst. Es stellt eine Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus dar und kann infolge akuter Infektionen, Einnahme von Medikamenten, die die Glukosetoleranz beeinträchtigen (Glukokortikoide) oder den Flüssigkeitsverlust erhöhen (Diuretika) sowie durch ein Absetzen oder Fehler in der Befolgung des Diabetestherapieplans auftreten. Die geschätzte Mortalitätsrate von bis zu 20 % ist deutlich höher im Vergleich zur diabetischen Ketoazidose (< 1 %).

Fallbericht: Wir beschreiben den Fall eines 40-jährigen männlichen Patienten und Patientinnen mit bekannter Leberzirrhose CHILD A (äthyltoxisch sowie infolge chronischer Hepatitis C), Z. n. Opiatabhängigkeit und arteriellem Hypertonus. Die Aufnahme erfolgte aufgrund einer seit Tagen bestehenden fokalen epileptischen Anfallsreihe des linken Armes und Todd'scher Parese. Es bestanden eine Hyperglykämie von 530 mg/dl (HbA1c 10,7 %), eine Hyponatriämie (124 mmol/l) sowie klinisch eine Dehydratation. Im cranialen MRT (cMRT) zeigte sich der seltene Befund einer T2-hypointensen, subkortikalen Enzephalopathie rechts-frontoparietal ohne Schrankenstörung oder Diffusionsrestriktion.

Die weitere Diagnostik (Liquoranalyse, ergänzende Labordiagnostik, EEG) erbrachte keine wegweisend pathologischen Befunde. Es erfolgten eine schrittweise Senkung der Blutzuckerwerte durch Insulin, initial auch mit Metformin und Sitagliptin sowie ein kontrolliertes Flüssigkeitsmanagement. Unter antikonvulsiver Therapie mit Levetiracetam (2g/d) und Lacosamid (0,4g/d) sistierten im Verlauf die Anfälle. Das Kontroll-MRT nach 3 Wochen zeigte einen weitgehenden Regress der Enzephalopathie in der rechten Zentralregion.

Schlussfolgerungen: Ein HHS ist mit verschiedenen neurologischen Manifestationen assoziiert, u. a. epileptischen Anfällen. Die häufigsten Anfallstypen bei HHS sind fokale motorische Anfälle und Epilepsia partialis continua. In einigen Fällen traten die Anfälle bei einer nur mäßigen Hyperglykämie und ohne signifikante Hyperosmolalität auf. Dies könnte eher mit einer seit langem bestehenden Hyperglykämie (aktuell: HbA1c 10,7 %) zusammenhängen als mit dem Ausmaß der akuten Hyperglykämie.

Subkortikale T2/FLAIR-Hypointensitäten sind das bildgebende Hauptmerkmal der HHS. Im geeigneten klinischen Kontext (Patienten und Patientinnen mit Krampfanfällen, Serumhyperglykämie, erhöhtem HbA1c und ohne Ketoazidose) kann die Erkennung dieser MRT-Anomalien Fehldiagnosen vermeiden helfen und zu einer sofortigen Behandlung Anlass geben. Es handelt sich dabei meist um unilaterale und fokale Befunde, hauptsächlich parieto-okzipital und perirolandisch lokalisiert, die eine gute Korrelation mit dem EEG-Fokus aufweisen.

Eine mögliche Erklärung stellt eine intrazelluläre Dehydratation durch Flüssigkeitsverschiebungen im Zusammenhang mit einem Hyperosmolalitätsgradienten dar. Die resultierende zelluläre Dehydratation hemmt den Citratzyklus, was zu einer kompensatorischen Steigerung der Umwandlung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) zu Bernsteinsäure durch

die GABA-Transaminase und in der Folge zu einem GABA-Mangel führt, sodass eine neuronale Übererregbarkeit resultiert. Subkortikale passagere T2-Hypointensitäten sind insgesamt seltene Befunde, welche u. a. bei Meningitis, viraler Enzephalitis, venöser Stauung, hämorrhagischem Infarkt und hypoxischem Insult beschrieben wurden. Diese konnten in unserem Fall durch die Zusatzdiagnostik sowie die Reversibilität im Kontroll-MRT ausgeschlossen werden.

Zudem stellt der flauere Läsionscharakter der HHS-Enzephalopathie in Abwesenheit von Hämösiderin, zytotoxischem Ödem oder KM-Aufnahme ein Spezifikum in der differentialdiagnostischen Abgrenzung dar. Im Mittelpunkt der Therapie sollten ein kontrolliertes Flüssigkeitsmanagement und die Kontrolle des Blutzuckerspiegels stehen. Es ist abzuwarten, ob eine dauerhafte antikonvulsive Medikation erforderlich ist, da der Befund reversibel war. Bei der Wahl der Antikonvulsiva könnten GABA-steigernde Medikamente aufgrund der oben diskutierten Pathophysiologie erwogen werden, sind aber bei dieser Erkrankung nicht gut untersucht.

133

FAST4D - Optimierung der Schlaganfallversorgung durch Erweiterung des FAST-Schemas im Rettungsdienstbereich des Lahn-Dill-Kreises (Hessen)

Christian Claudi¹, Donata Schmohl¹, Thorsten Schmelzer¹, Hagen B. Huttner¹, Patrick Schramm¹

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg Standort Gießen, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Das Face-Arm-Speech-Time-(FAST)-Schema wurde in der Notfallmedizin bereits erfolgreich zur raschen Zuordnung der Symptome zum Krankheitsbild Schlaganfall etabliert und betont die Notwendigkeit einer zeitkritischen weiteren Diagnostik und Therapie. Betrachtet man das FAST-Schema aber kritisch, so werden vorwiegend Symptome durch eine Durchblutungsstörung im Versorgungsgebiet der A. carotis interna, streng genommen nur solche im Versorgungsgebiet der A. cerebri media erfasst. Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der Aa. vertebrales sowie der A. basilaris werden nur unzureichend durch das Schema erfasst und laufen Gefahr, nicht schnell genug erkannt und behandelt zu werden[1 – 4]. Diese Patienten und Patientinnen haben häufiger Symptome wie Schwindel, Doppelbilder, Gesichtsfelddefekte sowie Dysmetrie und Ataxie.

Daher wurde das FAST um diese 4 Items (im englischen „Dizziness“, „Diplopic images“, „Deficite in field of view“, „Dysmetria“) ergänzt und als FAST 4D im Rettungsdienst des Lahn-Dill-Kreises eingeführt.

Ziele: Ziel der hier vorgestellten Studie war es, durch diese Ergänzung des FAST-Schemas um 4 weitere Items („4D“) die Detektion von Schlaganfällen, insbesondere im vertebrobasilären Versorgungsgebiet, zu erhöhen.

Fragestellung: In der Hauptfragestellung wurde untersucht, ob durch das FAST4D-Schema mehr Patienten und Patientinnen mit Schlaganfällen durch den Rettungsdienst erkannt und richtig zugewiesen wurden. Die sekundären Fragestellungen untersuchten Sensitivität und Spezifität von FAST4D im Vergleich zu FAST.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische, Observationsstudie über einen Zeitraum von 2 Jahren. Das FAST4D-Schema wurde im Rahmen einer Aktualisierung eines bereits etablierten Konzepts zur Schlaganfallversorgung im Rettungsdienst des Lahn-Dill-Kreises (Hessen) eingeführt. Retrospektiv konnte aus der Dokumentation FAST4D/FAST entnommen und mit der Entlassdiagnose verglichen werden. Ischämische Schlaganfälle, intrakranielle Blutungen und transitorisch ischämische Attacken wurden zur Beantwortung der Hauptfragestellung als „zerebrovaskuläres Ereignis“ zusammengefasst.

Ergebnisse: In dem Zeitraum von 5/2019 – 06/2021 konnten 2436 Patienten und Patientinnen erfasst werden, wovon 1862 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen und hinsichtlich der Hauptfragestellung untersucht wurden. Durch FAST4D wurden 190 Patienten und Patientinnen (13,5 %) als Schlaganfall erkannt, welche allein durch FAST nicht richtig zugeordnet worden wären. Die beiden 4-Felder-Tafeln zeigen eine bessere Sensitivität von 91 % mit FAST4D gegenüber 77 % bei FAST allein. Die Spezifität verringerte sich durch FAST4D auf 8 % im Vergleich zu 56 % mit FAST.



| FAST4D positiv | | | | |
|-----------------------------------|------|-------------|---------------|---------------|
| | | Nein | ja | Gesamt |
| Zerebrovaskuläres Ereignis | nein | 39 (2,1 %) | 429 (23,0 %) | 468 (25,1 %) |
| | ja | 128 (6,9 %) | 1266 (68,0 %) | 1394 (74,9 %) |
| Gesamt | | 167 (9,0 %) | 1695 (91,0 %) | 1862 (100 %) |

Tabelle 1: 4-Felder-Tafel FAST4D

| FAST positiv | | | | |
|-----------------------------------|------|--------------|---------------|---------------|
| | | Nein | ja | Gesamt |
| Zerebrovaskuläres Ereignis | nein | 264 (14,2 %) | 204 (11,0 %) | 468 (25,2 %) |
| | ja | 318 (17,1 %) | 1076 (57,8 %) | 1394 (74,8 %) |
| Gesamt | | 582 (31,3 %) | 1280 (68,7 %) | 1862 (100 %) |

Tabelle 2: 4-Felder-Tafel FAST

Schlussfolgerungen: Durch die Anwendung von FAST4D konnten rund 15 % mehr Patienten und Patientinnen mit Schlaganfällen erkannt und einer schnellen Behandlung zugeführt werden. Eine konsekutive Übertriage, bedingt durch eine Verschlechterung der Spezifität, ist aufgrund der erforderlichen zeitkritischen Behandlung zu rechtfertigen. In der Diskussion um das prästationäre Rettungswesen sowie auch für die Ausbildung von Fachpersonal könnte daher das FAST-Schema um die 4D-Items erweitert werden.

Referenzen:

1. Arch et.al. 2016. Stroke **47**(3):p.668-73.
2. Gulli et.al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(2):p.228-9.
3. Jones et.al. Emerg Med J, 2021.**38**(5):p.387-393.
4. Paul et.al. The Lancet Neurology, 2013.**12**(1):p.65-71.

258

Schlaganfälle, epileptische Anfälle, Halluzinationen und postoperatives Delirium als neurologische Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen oder perkutanem Herzklappenersatz

Johannes Teller¹, Maria Magdalena Gabriel¹, Svea-Dorothee Schimmelpfennig¹, Hans Laser¹, Ralf Lichtinghagen¹, Andreas Schäfer¹, Christine Fegbeutel¹, Karin Weissenborn¹, Carolin Jung¹, Lukas Hinken¹, Hans Worthmann¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Nach herzchirurgischen Eingriffen oder perkutanem Herzklappenersatz besteht für Patienten und Patientinnen ein Risiko neurologischer Komplikationen wie eines postoperativen Deliriums (POD) oder eines akuten ischämischen Schlaganfalls (AIS). Ziel der Studie ist es, das Spektrum der neurologischen Komplikationen detailliert darzustellen und Risiko-Patienten und Patientinnen sowie deren Risikofaktoren zu identifizieren.

Methoden: In diese monozentrische prospektive Studie wurden 297 Patienten und Patientinnen mit elektivem perkutanem Herzklappenersatz oder herzchirurgischer Operation eingeschlossen. Es wurde ein postoperatives Screening auf neurologische Komplikationen wie POD, AIS, fokale oder generalisierte epileptische Anfälle und Halluzinationen durchgeführt. Die identifizierten prä- und perioperativen Risikofaktoren für neurologische Komplikationen wurden in einem multivariaten Modell überprüft.

Ergebnisse: Die Inzidenz neurologischer Komplikationen betrug 43,8 % (n=130) und setzte sich aus POD in 39,7 % (n=118), postoperativem AIS in 2,7 % (n=8), fokalen oder generalisierten Krampfanfällen in 1,35 % (n=4) und echten Halluzinationen in 3,36 % (n=10) der Fälle zusammen. Die logistische Regression ergab einen Zusammenhang zwischen neurologischen Komplikationen und niedrigeren Ausgangswerten im Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Exp(B) 1,943; 95 % CI, 1,156-3,266, p=.012), höherem Alter (Exp(B) 1,064; 95 % CI, 1,033-1,096, p < .001), einer höheren Anzahl von Erythrozytentransfusionen (Exp(B) 1,233; 95 % CI, 1,118-1,360, p < .001) und dem maximalen postoperativen Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) (Exp(B) 1,006; 95 % CI, 1,002-1,009, p=.001).

Nach herzchirurgischen Operationen traten mehr PODs (n=96; 42,7 %) auf als nach perkutanem Herzklappenersatz (n=22; 36,1 %) und schwere neurologische Komplikationen nur nach herzchirurgischen Operationen wie AIS (n=8; 3,4 %) oder epileptische Anfälle (n=4; 1,7 %). Die Patienten und Patientinnen mit herzchirurgischen Operationen waren signifikant jünger (p<.001), zeigten aber signifikant höhere postoperative Inflammationsmarker, CRP (p<.001), Lactat (p<.001) und wiesen eine signifikant längere Operationsdauer (p<.001) auf.

Schlussfolgerung: Das POD ist die häufigste neurologische Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen und nach perkutanem Herzklappenersatz, während andere schwere neurologische Komplikationen wie AIS oder epileptische Anfälle weniger häufig bzw. in unserem Kollektiv nach perkutanem Herzklappenersatz überhaupt nicht auftraten. Insbesondere vorbestehende kognitive Einschränkungen gehen mit einem erhöhten POD-Risiko einher, ebenso die Notwendigkeit von Erythrozytenkonzentrattransfusionen. Es muss angenommen werden, dass in Abhängigkeit der Schwere eines Eingriffs das Risiko für Organdysfunktionen und damit auch eine Hirnfunktionsstörung erhöht ist, was wiederum ein POD triggert. Schließlich wurde ein präoperatives Risikoprofil ermittelt, das dazu beitragen könnte, die behandelnden Ärzte und Ärztinnen in Zukunft für Patienten und Patientinnen mit einem besonderen Risiko für POD zu sensibilisieren.

279

Einfluss der endovaskulären Therapie zur Behandlung sekundärer Vasospasmen bei aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen

Sina Burth¹, Jan Meis², Dorothea Kronsteiner², Helena Heckhausen¹, Klaus Zweckberger³, Meinhard Kieser², Wolfgang Wick¹, Christian Ulfert⁴, Markus Möhlenbruch⁴, Peter Ringleb¹, Silvia Schönenberger¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Medizinische Biometrie, Heidelberg, Deutschland; ³Klinikum Braunschweig, Neurochirurgie, Braunschweig, Deutschland;

⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Das Auftreten sekundärer Vasospasmen (CVS) nach Subarachnoidalblutung (SAB) ist als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes klinisches Outcome bekannt. Neben der medikamentösen Therapie mit Nimodipin hat sich in den vergangenen Jahren zunehmend die endovaskuläre Therapie mittels transluminaler Ballondilatation oder i.a. Nimodipingabe etabliert. Ob diese invasive Therapie jedoch einen positiven Einfluss auf das spätere Outcome hat, ist bisher unklar.

Ziele: In einer retrospektiven Studie wurde der Einfluss der endovaskulären Therapie der CVS auf das neurologische Outcome (gemessen anhand des modified Rankin Scale (mRS) Score 3 Monate nach Entlassung) im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie untersucht. Desweiteren wurde der prognostische Wert der cerebralen Bildgebung (Transkranielle Dopplersonographie / CT-Angiographie / CT-Perfusion) auf das spätere funktionelle Outcome untersucht.

Fragestellung: Möglicher Einfluss der endovaskulären Therapie, sowie der prognostische Wert der erweiterten cerebralen Bildgebung auf das funktionelle Outcome der Patienten und Patientinnen anhand der mRS nach Entlassung.

Methoden: In diese retrospektive, monozentrische Studie wurden Patienten und Patientinnen die aufgrund einer aneurysmatischen SAB im Intensivzentrum der Universitätsklinik Heidelberg zwischen 2009 - 2019 behandelt wurden eingeschlossen. Aus den elektronischen Akten der Patienten und Patientinnen wurden prognoserelevante Faktoren ermittelt.



Basierend auf dem Outcome nach mRS wurden die Patienten und Patientinnen in zwei Gruppen (mRS 0 – 3 entsprechend einem guten oder 4 – 6 entsprechend einem schlechten Outcome nach Entlassung) unterteilt. In einer logistischen Regression wurde der Einfluss der jeweiligen Therapie unter Korrektur der Parameter Alter, Hunt & Hess Score bei Aufnahme, Notwendigkeit einer EVD-Anlage sowie die Entwicklung einer Delayed Cerebral Ischemia (DCI) untersucht.

Ergebnisse: In dem logistischen Regressionsmodell konnten nur Alter (OR = 0.977, $p = 0.025$), ein Hunt & Hess Score ≥ 3 , die Notwendigkeit einer EVD-Anlage (OR = 0.117, $p < 0.001$) sowie das Vorkommen einer Delayed Cerebral Ischemia (DCI) (OR = 0.394, $p = 0.002$) als negative Einflussfaktoren für das Outcome ermittelt werden. Die Bedeutung der invasiven Vasospasmen Therapie (OR = 0.481, $p = 0.118$) konnte hier nicht als signifikant für das funktionelle Outcome nachgewiesen werden. Bezüglich der Fragestellung, ob eine suggerierte Hypoperfusion in der Bildgebung prognostischen Wert für das Outcome hat, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von CVS in den durchgeführten Bildgebungsverfahren und dem späteren Outcome ermittelt werden.

Schlussfolgerungen: Wir konnten keinen therapeutischen Vorteil einer endovaskulären Therapie bei CVS gegenüber der rein konservativen Therapie bezüglich des klinischen Outcomes nach Entlassung nachweisen.

Aufgrund des explorativen Studiencharakters dürfen diese Ergebnisse jedoch nicht als Kausalzusammenhänge interpretiert werden, sondern sollen vielmehr hypothesengenerierend Assoziationen aufdecken.

310

Reduktion des Risikos für ein Extubationsversagen durch Pharyngeal Elektrostimulation vor Extubation bei intubiert-beatmeten Schlaganfallpatienten mit einem hohen Risiko für eine schwere Dysphagie?

Paul Muhle¹, Bendix Labeit¹, Inga Claus¹, Malte Roderigo¹, Tobias Warnecke², Rainer Dziewas², Sonja Suntrup-Krueger¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland;

²Klinikum Osnabrück, Klinik für Neurologie und neurologische Frührehabilitation, Osnabrück, Deutschland

Hintergrund: Die Postextubationsdysphagie gelangt zunehmend in den Fokus als relevante Ursache für Extubationsversagen und ein insgesamt schlechtes Outcome von Patienten und Patientinnen auf der (neurologischen) Intensivstation. Eine frühe Extubation nach Weaning von der mechanischen Beatmung ist u. a. zur Reduktion von Beatmungs-assoziierten Pneumonien, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Sterblichkeit, sowie zum Abwenden der Notwendigkeit von Tracheotomien anzustreben. Demgegenüber kann ein Extubationsversagen und eine hieraus folgende notwendige Reintubation gerade zu solchen Folgen führen.

Im Kollektiv von schwer betroffenen Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen ist eine eingeschränkte Schluckfunktion eine häufige Ursache für Extubationsversagen. Die Pharyngeale Elektrostimulation (PES) ist ein Neurostimulationsverfahren, das die Verbesserung der Schluckfunktion bei Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen fördern kann.

Ziele: Untersuchung des Effekts der PES durchgeführt vor Extubation auf die Notwendigkeit einer Reintubation (sog. „Extubationsversagen“) bei intubierten und beatmeten Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen mit hohem Risiko für eine schwere Dysphagie.

Fragestellung: Führt die PES vor Extubation, zu einem niedrigeren Risiko für ein Extubationsversagen bei orotracheal intubierten und mechanisch beatmeten Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen mit hohem Risiko für eine schwere Dysphagie? Welchen Einfluss hat die Intervention auf Aufenthaltsdauer, Pneumonierate und funktionelles Outcome?

Methoden: Es wurden 32 orotracheal-intubierte und beatmete Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine Dysphagie, gemessen anhand eines DEFISS (Determine Extubation Failure In Severe Stroke) scores ≥ 4 Punkte von unserer neurologischen Intensivstation prospektiv eingeschlossen. Neben „Standard Clinical Care“, erhielt jeder Patient 10 min PES an den drei Tagen vor Extubation. Zur Beurteilung der Schluckfunktion erfolgte eine flexible endoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES) anhand des Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scores (FEDSS)

innerhalb von 24 h nach Extubation. Eine historische Vergleichsgruppe, die vormalig auf unserer neurologischen Intensivstation behandelt wurde, wurde gebildet anhand der Matching-Kriterien Alter, Geschlecht, supra-/infratentorielle Läsionslokalisation, klinische Betroffenheit zum Aufnahmezeitpunkt anhand der NIH-SS und dem DEFISS Risiko Score vor Extubation.

Ergebnisse: Die Schluckfunktion, gemessen anhand der FEDSS, war signifikant besser in der mit PES behandelten Gruppe (4.31 ± 1.53 vs. 5.03 ± 1.28 ; $p=0.047$). In der nicht-behandelten Vergleichsgruppe wurde eine Reintubation innerhalb von 72 h nach Extubation häufiger erforderlich (34.4 % vs. 9.4 %; $p=0.032$). Das Auftreten von bronchopulmonalen Infekten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (37.5 % vs. 59.4 %; $p=0.133$). Die Beatmungsdauer war länger in der mit PES-behandelten Gruppe (210.36 ± 77.17 h vs. 133.06 ± 107.62 h; $p=0.003$), die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation unterschied sich jedoch nicht signifikant (19.00 ± 9.85 d vs. 24.75 ± 22.55 d; $p=0.722$). Die Aufenthaltsdauer nach Extubation war kürzer in der mit der PES-behandelten Gruppe (14.09 ± 11.58 d vs. 26.59 ± 20.49 d; $p=0.003$).

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie gibt Hinweise, dass die PES durchgeführt vor Extubation schwere Schluckfunktionsstörungen bei orotracheal-intubierten und mechanisch beatmeten Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen mit einem hohen Dysphagierisiko verbessern und das Risiko für ein Extubationsversagen möglicherweise senken kann. Hinzukommend kann durch die Intervention die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach Extubation möglicherweise verkürzt werden.

378

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) bei einer 60-jährigen Patientin

Dimitrios Petrakogiannis¹, Laura Elisa Hauck¹, Gisa Ellrichmann¹

¹Klinikum Dortmund, Neurologie, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: NORSE ist ein klinischer Zustand anhaltender epileptischer Anfälle bei zuvor gesunden Personen, welche nicht auf mindestens zwei Antikonvulsiva ansprechen und keine eindeutige strukturelle, toxische oder metabolische Ursache haben. Die Patienten und Patientinnen müssen oft langwierig auf der Intensivstation behandelt werden und sind einem erheblichen Sterberisiko ausgesetzt. Funktionelle Behinderungen sind ebenso häufig wie chronische Epilepsie.

Ziele: Falldarstellung über einen neu aufgetretenen refraktären Status Epilepticus (NORSE) bei einer 60-jährigen Frau mit Befundprogredienz unter maximaler neuro-intensivmedizinischer Therapie.

Fragestellung: Effektives diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei NORSE sowie andere Therapiemöglichkeiten.

Methoden: Nach Entwicklung eines Psychosyndroms mit quantitativer Bewusstseinsstörung und fokalen Anfällen entwickelte eine zuvor gesunde 60-Jährige eine Serie generalisierter tonisch-klonischer Anfälle mit Progredienz zum Status Epilepticus. Trotz antikonvulsiver Therapie (Levetiracetam, Lacosamid und Valproinsäure) war eine Sedierung (Midazolam und Sufentanyl) und Beatmung auf der Intensivstation erforderlich.

Die initiale Liquordiagnostik ergab eine leichte lympho-monozytäre Pleozytose von 28 Zellen/ μ l, daher erhielt die Patientin Aciclovir, Ceftriaxon und Ampicillin. Die erweiterte Diagnostik (Vaskulitis, Limbische-Ak, Onkoneuronalen-Ak, virale und bakterielle Erreger) sowie eine cMRT waren unauffällig. Trotz Sedierung traten weitere generalisierte Anfälle auf, die initial mit Thiopental (50mg) zu durchbrechen waren. Nach Umstellung der Sedierung auf Isofluran und Ketamin sistierten diese zunächst.

Elektroenzephalographisch zeigte sich trotz Burst-Suppression Muster weiter generalisierte Anfallsmuster, so dass die antikonvulsive Therapie auf Phenytoin und Brivaracetam umgestellt wurde. Im Kontroll-cMRT zeigten sich FLAIR-Signalanhebungen okzipital, hippo- und parahippocampal sowie im Corpus amygdaloideum. Eine Tumorsuche war unauffällig. Unter der Annahme einer zentralen Autoimmunerkrankung wurde zuerst eine Kortisonpulsstherapie durchgeführt, welche keine Besserung erbrachte. Eine Immunsorption mit insgesamt 3 Zyklen musste bei Sepsis unterbrochen werden.



Trotz antiepileptischer und anästhetischer Medikamente, antiviraler und antibiotischer Behandlung verstarb die Patientin nach 2 Wochen intensivmedizinischer Therapie. Die Todesursache wurde in der Obduktion als eine zentrale Dysregulation in Folge des Status Epilepticus beschrieben. Eine sekundäre Ursache des Status epilepticus konnte nicht festgestellt werden, sodass die Genese als idiopathisch/kryptogen eingeordnet wurde.

Ergebnisse: Ein Status Epilepticus (SE) ist ein lebensbedrohlicher Notfall, insbesondere, wenn er suprarefraktär ist. Während die sofortige Therapie der Anfälle von initial größter Bedeutung ist, ist es auch wichtig, die Anfallsursache festzustellen. Bis zu 20 % der Patienten und Patientinnen mit einem refraktären SE haben eine negative Erstuntersuchung und machen zudem bis zu 60 % des de novo-refraktären Status epilepticus aus. Die meisten sind zuvor gesunde junge Erwachsene und Kinder. Solche Fälle wurden verschiedentlich als neu auftretender refraktärer SE (NORSE) oder febriles infektionsbedingtes Epilepsiesyndrom (FIRES) bezeichnet. Sie wurden auch als „mögliche Enzephalitis“ klassifiziert, da einige eine vorangegangene fiebrhafte Erkrankung hatten und die Diagnose einer autoimmunen oder infektiösen Enzephalitis keinen identifizierten Erreger oder Antikörper erfordert.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung von NORSE mit den standartmäßig verwendeten Antikonvulsiva ist oft nicht ausreichend. Mindestens 75 % der Patienten und Patientinnen benötigen Infusionsanästhetika und ein verlängertes Burst-Suppression-Koma ist oft unvermeidlich. Mindestens 1/3 der Patienten und Patientinnen benötigen dafür mehrere Anästhetika bis zur Anfallskontrolle. Bei Erwachsenen haben einige Studien ein besseres Ergebnis mit Immuntherapien nahegelegt. Eine frühzeitige Immuntherapie wird empfohlen, da eine Verzögerung der Behandlung zu einem schlechteren Ergebnis beitragen kann, wie bei autoimmun- und viraler Enzephalitis. Dazu gehören Erstlinien- (Steroide, intravenöse Immunglobuline und Plasmaaustausch) und Zweitlinientherapeutika (z. B. Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid).

636

Plasmapherese als diagnostisches Mittel bei Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte – Daten aus einem Zentrum der tertiären Versorgung

Andreas Totzeck¹, Michael Jahn¹, Benjamin Stolte¹, Andreas Thimm¹, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Hauptvertreter sind die Myasthenia gravis (MG), eine Autoimmunerkrankung mit Antikörpern gegen vorwiegend den Acetylcholinrezeptor, oder das Lambert-Eaton Syndrom mit Auto-Antikörpern gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle. In einigen Fällen präsentieren sich Patientinnen und Patienten mit myasthenen Symptomen ohne Nachweis solcher Antikörper, was die Diagnosestellung zu einer Herausforderung macht.

Die Plasmaseparation (PLEX) hat bei therapierefraktären oder krisenhaften Verläufen mit teils Beatmungspflichtigkeit ihre Wirksamkeit bei Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte aufgezeigt und ist auf Intensivstationen sicher anwendbar.

Ziele/Fragestellung: Wie häufig und bei welchen Diagnosen wird PLEX in einem tertiären Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte angewendet? Ist PLEX ein sicheres Verfahren in dieser Gruppe? Eignet sich das Verfahren, um in unklaren Fällen eine Diagnose zu sichern oder die Indikation zur Erweiterung der immunmodulatorischen Therapie zu überprüfen?

Methoden: Die klinische Datenbank wurde retrospektiv nach Patientinnen und Patienten durchsucht, die sich zwischen dem 01.07.2018 und 30.06.2021 im Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen vorstellten und die ICD Diagnosen G70.0-G70.9 oder G73.0-G73.3 erhielten. Ferner wurde geschaut, wer aus dieser Gruppe mittels PLEX behandelt wurde und wie sich Klinik und Blutwerte unter der Therapie verhielten.

Ergebnisse: Insgesamt stellten sich 303 Patientinnen und Patienten mit den o.g. Diagnosen vor, von denen 22 mittels PLEX und 2 mittels Immunadsorption behandelt wurden. Die Behandelten waren im Mittel älter als die gesamte Gruppe ($63,8 \pm 3,5$ vs. $53,2 \pm 1,2$ Jahre, $p = 0.0167$). Neun Patientinnen und Patienten profitierten nicht von der PLEX, hierunter fielen sechs mit seronegativer MG und davon drei mit langjährig okulären Symptomen. Während der Behandlung kam es zu einem signifikanten Abfall des Hämoglobins sowie des Fibrinogens. Keiner der Behandelten benötigte eine zusätzliche Katecholamintherapie oder Bluttransfusionen.

Schlussfolgerungen: Die PLEX ist gerade auch bei älteren Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte an einem tertiären Zentrum sicher anwendbar. Gerinnungs- und Blutbildkontrollen sollten während der Behandlung erfolgen. Bei (seronegativen) myasthenen Patientinnen und Patienten auch mit primär okulärer Symptomatik könnte die PLEX helfen, eine unsichere Diagnose zu verifizieren oder einen möglichen Defektzustand der Muskulatur aufzudecken, um eine lebenslange Immunsuppression oder Therapieeskalation zu vermeiden.

753

Case Report: Schwerer Verlauf einer Progressiven Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien (PERM) mit Kompartmentsyndrom und Beatmungspflichtigkeit

Theres Fischer¹, Gabor Nagy¹, Julian Bösel¹

¹Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Die progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien (PERM) ist eine Variante des Stiff-Person-Syndroms. Es handelt sich um eine immunvermittelte Erkrankung, die mit anderen Autoimmunerkrankungen oder Tumoren assoziiert sein kann^{1,2}.

Zusätzlich zu einer Rigidität der Muskulatur, einschließenden Spasmen, Myoklonien und einer gesteigerten Schreckreaktion ist die PERM durch eine Hirnstambeteiligung z. B. mit Augenbewegungsstörung oder Hirnnervenausfällen, epileptische Anfälle, eine Ataxie oder autonomen Störungen gekennzeichnet^{1,2,3}.

Diagnostisch wegweisend ist neben dem klinischen und elektrophysiologischen Befund der Nachweis von Autoantikörpern wie Glycin-AK¹ oder DPPX-AK⁴ im Liquor. Neben einer symptomatischen Therapie ist eine Immuntherapie z. B. mit Corticosteroiden oder Immunglobulinen erforderlich⁵.

Ergebnisse: Wir berichten über einen 64-jährigen Patienten mit subakut auftretender, schwerer PERM.

Die Vorstellung in der Notaufnahme erfolgte mit seit einer Woche bestehender Oculomotorikstörung, Facialisparesie und Horner-Syndrom. Unter dem Verdacht eines CT-negativen Hirnstamminfarkt erfolgte zunächst die Verlegung in eine externe Klinik.

Nach fünf Tagen stellte sich der Patient erneut mit zusätzlich auftretenden, einschließenden Spastiken und Muskelrigidität im linken Bein sowie schmerzhaften, kutanen Missempfindungen in der Notaufnahme vor. Die Liquordiagnostik ergab eine Pleozytose, es erfolgte eine antivirale Therapie mit Aciclovir. Trotz antispastischer Therapie kam es innerhalb von zwei Tagen zu einer Verschlechterung mit schwersten generalisierten Myoklonien, Spasmen sowie respiratorischer Insuffizienz. Laborchemisch ließ sich eine Sepsis mit Enterokokken ohne Infektfokus nachweisen. Es erfolgte eine intensivmedizinische Behandlung, die Intubation und Beatmung. Ein durch die Spasmen verursachtes Kompartmentsyndrom am linken Unterschenkel machte eine Fasziotomie erforderlich. Die MR-Bildgebung von Cerebrum und Myelon war unauffällig. Bei Nachweis von epileptischer Aktivität im EEG erfolgte eine antikonvulsive Therapie.

Die Erregerdiagnostik im Liquor blieb negativ, das Screening auf autoimmune Enzephalitiden erbrachte den Nachweis von Glycin-Rezeptor-Antikörpern. Es erfolgte eine Hochdosis-Cortisonstoßtherapie sowie bei fehlender klinischer Besserung fünf Zyklen Plasmapherese. Der Verlauf ist derzeit noch offen, der Patient wird weiterhin intensivmedizinisch behandelt.



Bewegungsstörungen

17

Klinische Effektivität der Parkinson-Komplexbehandlung

Anastasios Chatzikonstantinou^{1,2}, Birgit Hashemi¹, Daniela Fluri¹

¹Kliniken Schmieder Allensbach, Akutneurologie und Frührehabilitation, Allensbach, Deutschland; ²Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Die Parkinson-Komplexbehandlung (PKB) ist eine multimodale, interdisziplinäre, stationäre Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Parkinson-Syndromen, die zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen gehören.

Ziele und Fragestellung: Ziel der Arbeit war zu untersuchen, ob und wie die Patienten und Patientinnen von der PKB (anhand von klinischen Parametern) profitieren und ob es Faktoren gibt, die das Outcome beeinflussen.

Methoden: Analysiert wurden die Daten von 50 konsekutiven Patienten und Patientinnen, die 2019 im Rahmen einer PKB behandelt wurden. Alter, Geschlecht, Art (idiopathisch oder atypisch), Dauer (in Jahren) und Stadium (nach Hoehn und Yahr) des Parkinson-Syndroms wurden erfasst, sowie jeweils bei Aufnahme und Entlassung: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UDRS) Teil III (teilweise wurde der Score durch Verwendung des klinischen Untersuchungsbefundes erstellt) und das Vorhandensein von Hyperkinesien, Halluzinationen und starken Fluktuationen.

Der Zustand der Patienten und Patientinnen wurde als gebessert definiert, wenn der UPDRS bei Entlassung geringer war als bei Aufnahme oder einer der anderen, o. g. Faktoren nicht mehr vorhanden war. Es erfolgte ein Vergleich zwischen der Gruppe der gebesserten und der Gruppe der nicht gebesserten Patienten und Patientinnen. Für die Fragestellung, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den UPDRS-Scores bei Aufnahme und Entlassung gab, wurde ein t-test durchgeführt. Beim Vergleich der o. g. Gruppen wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. In beiden Fällen wurde ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse: 32 % der Patienten und Patientinnen (n=16) waren Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 74 Jahre. Die meisten (43; 86 %) Patienten und Patientinnen hatten ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Die mittlere Dauer der Erkrankung betrug 6 Jahre. Im Median waren die Patienten und Patientinnen im Stadium Hoehn & Yahr 3. Der UPDRS war im Mittelwert 30 (Aufnahme) bzw. 25 (Entlassung), eine statistische Signifikanz wurde nachgewiesen.

Die Differenz zwischen Entlassung und Aufnahme betrug -6 Punkte. Die anderen Faktoren zeigten sich wie folgt (Aufnahme vs. Entlassung): Hyperkinesien 7 (14 %) vs. 2 (4 %), Halluzinationen 2 (4 %) vs. 0, Fluktuationen 10 (20 %) vs. 1 (2 %). Insgesamt galten 44 (88 %) Patienten und Patientinnen als gebessert. Statistisch nicht signifikant zwischen gebesserten und nicht gebesserten Patienten und Patientinnen waren: Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Stadium, UPDRS bei Aufnahme, sowie das Vorhandensein von Hyperkinesien und Halluzinationen bei Aufnahme.

In der Gruppe der nicht gebesserten Patienten und Patientinnen gab es einen signifikant größeren Anteil von atypischen Parkinson-Syndromen (3; 50 %; bei den nicht gebesserten Patienten und Patientinnen 4; 9,1 %, $p=0,006$). Einen signifikanten Unterschied gab es auch bei dem Vorhandensein von starken Fluktuationen bei Aufnahme (9; 20,5 % vs. 1; 16,7 %; $p=0,045$).

Schlussfolgerungen: Bei knapp 90 % der untersuchten Patienten und Patientinnen zeigte sich eine klinische Besserung, die den großen Stellenwert der PKB belegt. Relevant war das Vorhandensein eines atypischen Parkinson-Syndroms, das mit einem schlechteren Outcome bzw. einer schlechteren Chance auf eine Besserung durch die Komplexbehandlung, einherging.

Multivariater Bayes-Klassifizierer der *in vivo*-Stadien-Einteilung mittels Diffusionstensorbildgebung bei amyotropher Lateralsklerose

Anna Behler¹, Hans-Peter Müller¹, Albert Christian Ludolph¹, Jan Kassubek¹

¹Neurologische Universitätsklinik Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI) lassen sich die im neuropathologischen Prozess der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sequenziell beeinträchtigten Fasertrakte abbilden. Dieses Verfahren ermöglicht eine Beurteilung der Krankheitsstadien *in vivo* [1].

Die Klassifikation der Patienten und Patientinnen mit ALS in die jeweiligen Krankheitsstadien ist mit einem Grenzwert-basierten sequenziellen Schema möglich, jedoch ist diese Methode für einen Teil der Patienten und Patientinnen aus methodischen Gründen nicht geeignet und eine Einteilung in ein Krankheitsstadium ist für diese Patienten und Patientinnen nicht möglich.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, einen neuen multivariaten Klassifizierungsalgorithmus, basierend auf den Diffusionsmetriken der involvierten Traktsysteme, zur Vorhersage des individuellen Krankheitsstadiums bei Patienten und Patientinnen mit ALS zu entwickeln und zu implementieren.

Fragestellung: Kann durch den Übergang von entweder/oder-Entscheidungen zu Wahrscheinlichkeitsaussagen bei der *in vivo* Klassifizierung mittels DTI eine Verbesserung bei der Beurteilung der neuropathologischen Stadien bei Patienten und Patientinnen mit ALS erreicht werden?

Methoden: Die Analyse der Traktsysteme, die den vier Stadien der ALS entsprechen, wurde bei 325 Patienten und Patientinnen mit ALS und 130 Kontrollpersonen mittels DTI durchgeführt. Auf der Grundlage des Bayes-Theorems und in Übereinstimmung mit dem sequenziellen Krankheitsverlauf wurde ein multivariater Klassifizierer implementiert. Die Patienten und Patientinnen wurden anschließend mithilfe der etablierten Grenzwert-basierten Methode und dem neuen Bayesschen Algorithmus in die (*in vivo*-) DTI-Stadien eingeteilt.

Ergebnisse: Der Bayes-Klassifizierer konnte 88 % aller ALS-Patienten und Patientinnen einem ALS-Stadium zuordnen, verglichen mit 77 % bei Verwendung der Grenzwert-basierten Methode. Zusätzlich war die Angabe einer Zuverlässigkeit der Stadieneinteilung mit dem Bayes-Klassifizierer möglich.

Schlussfolgerungen: Durch die Anwendung des multivariaten Bayes-Klassifizierers basierend auf Wahrscheinlichkeitsaussagen war eine individualisierte *in vivo* Stadieneinteilung von ALS-Patienten und Patientinnen auf der Basis der sequenziell beteiligten Traktsysteme möglich. Der Bayessche Klassifizierungsalgorithmus stellt eine Verbesserung der Grenzwert-basierten Methode dar und kann in eine zukünftige multimodale Erweiterung der *in vivo* Stadieneinteilung bei Patienten und Patientinnen mit ALS mittels maschinellem Lernen integriert werden.

Referenzen:

1. Kassubek J et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:374-381.



Segmentale Veränderungen des Corpus callosum bei verschiedenen klinischen Phänotypen der amyotrophen Lateralsklerose, detektiert durch DTI- und T1w-Texturanalyse: eine Studie an 575 Patienten

Maximilian Münch¹, Hans-Peter Müller¹, Anna Behler¹, Albert Christian Ludolph¹, Jan Kassubek¹

¹Universität Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Das Corpus Callosum (CC) wird zunehmend als ein konsistenter Marker innerhalb der Neuroimaging-Signatur der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) erkannt [1,2].

Ziele: Ziel dieser Studie war es, die Sensitivität und Spezifität der mikrostrukturellen segmentalen CC-Morphologie zu untersuchen, die durch Diffusion Tensor Imaging (DTI) und hochauflösende T1w-gewichtete (T1w) Bildgebung in einer großen Kohorte von ALS-Patienten und ALS-Patientinnen mit unterschiedlichen klinischen Phänotypen ermittelt wurde.

Fragstellung: Mit welcher Sensitivität und Spezifität kann multiparametrisches MRT des CC ALS-Patienten und ALS-Patientinnen und Phänotypen von Kontrollen trennen?

Methoden: In einer monozentrischen Studie erhielten 575 ALS-Patienten und ALS-Patientinnen ('klassischer' Phänotyp, N=432; primäre Lateralsklerose (PLS) N=55, primäre Muskelatrophie (PMA/LMND) N=21, progressive Bulbärparese (PBP) N=22, Flail-Arm-Syndrom (FAS) N=45) und 112 gesunde Kontrollpersonen einen multiparametrischen MRT Scan, d. h. T1w-Scans und DTI. Die traktbasierte fraktionelle Anisotropie-Statistik (TFAS) wurde auf die aus den DTI-Daten identifizierten kallosalen Faserverbindungen der CC-Areale I-V angewandt, und die T1w-Daten wurden einer Texturanalyse unterzogen. Zur weiteren Spezifizierung der kallosalen Veränderungen wurde eine Support-Vector-Maschine (SVM) eingesetzt, um zwischen Patienten mit Motoneuron-Erkrankung (MND) und Kontrollen zu unterscheiden.

Ergebnisse: Die Analyse der Integrität der weißen Substanz ergab bei ALS-Patienten und ALS-Patientinnen und allen Phänotypen im Vergleich zu den Kontrollen FA-Reduktionen für Trakte der kallosalen Areale I, II und III. Die Texturanalyse zeigte bei ALS-Patienten und ALS-Patientinnen und allen Phänotypen im Vergleich zu den Kontrollen signifikante Veränderungen der Parameter Entropie und Homogenität für die kallosalen Areale I, II und III. Die SVM von 6 multiparametrischen CC-Parametern ergab eine Trennung aller ALS-Patienten und ALS-Patientinnen einschließlich der Phänotypen von den Kontrollen mit einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität von 85 %.

Schlussfolgerungen: Die multiparametrische MRT-Textur- und DTI-Analyse zeigte umfangreiche Veränderungen des frontalen und zentralen CC mit dominierenden Veränderungen im kallosalen Bereich III (Mootsegment) bei ALS und separat bei allen Phänotypen (PMA/LMND, PBP, FAS und PLS) im Vergleich zu Kontrollen, während keine signifikanten Veränderungen zwischen ALS und ihren Phänotypen gefunden wurden. Die Kombination von Textur- und DTI-Parametern in einer SVM könnte als Neuroimaging-Marker des CC bei ALS, einschließlich der Subtypen, dienen.

Referenzen:

1. Müller HP, Dreyhaupt J, Roselli F, Schlecht M, Ludolph AC, Huppertz HJ, Kassubek J. Focal alterations of the callosal area III in primary lateral sclerosis: An MRI planimetry and texture analysis. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102223.
2. Müller, H.P., Lulé, D., Roselli, F., Behler, A., Ludolph, A.C., Kassubek, J. Segmental involvement of the corpus callosum in C9orf72-associated ALS: a tract of interest-based DTI study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211002969.

Mikrostrukturelle zerebrale Veränderungen bei präsymptomatischer amyotropher Lateralsklerose: Das prämanifeste neuropathologische Staging hängt vom Genotyp ab

Jan Kassubek¹, Dorothee Lulé¹, Anna Behler¹, Christina Lang¹, Julia Finsel¹, Kathrin Müller¹, Kelly Del Tredici¹, Heiko Braak¹, Albert Christian Ludolph¹, Hans-Peter Müller¹

¹Universität Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Neuropathologische Studien bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zeigen, dass die ALS in eine regionspezifische Sequenz von vier Stages nach Braak et al. eingeteilt werden kann. Der *in vivo*-Transfer dieses Propagationsschemas ist mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI)-basierter Analyse in spezifischen Traktsystemen erfolgt [1], einschließlich familiärer Formen mit *C9orf72*-Mutation [2].

Ziele: In der Studie sollte untersucht werden, ob mikrostrukturelle Veränderungen bei Probanden und Probandinnen mit präsymptomatischen ALS-assoziierten Genmutationen als subklinische Korrelate der kortikalefferenziellen Neurodegeneration mit Hilfe eines tract-of-interest (TOI) basierten Ansatzes identifiziert werden können.

Fragestellung: Kann DTI-basiertes Mapping des neuropathologischen Stagings bereits bei asymptomatischen ALS Mutationsträger und Mutationsträgerinnen *in vivo* reproduziert werden?

Methoden: Die Analyse der fraktionellen Anisotropie (FA) wurde mittels eines ganzhirnbasierten voxelweisen Vergleichs (whole brain-based spatial statistics, WBSS) sowie einer Tract-of-interest (TOI)-Analyse für 44 positiv getestete asymptotische ALS Mutationsträger und Mutationsträgerinnen (inklusive 26 präsymptomatischer *C9orf72* und 11 präsymptomatischer *SOD1*) gegen alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen durchgeführt, um spezifische Veränderungen der Weißen Substanz darzustellen. 10 *C9orf72* Mutationsträger und Mutationsträgerinnen und 7 weitere Mutationssträger und Mutationsträgerinnen (6 *SOD1*) erhielten einen Follow-up Scan nach $3,5 \pm 0,8$ Jahren.

Ergebnisse: Bei der WBSS auf Querschnittsebene wurden bei präsymptomatischen *C9orf72*-Personen frontale Veränderungen beobachtet, im Gegensatz zu präsymptomatischen Nicht-*C9orf72*-Personen. Präsymptomatische *C9orf72*-Personen zeigten signifikante Reduktionen in ALS-bezogenen Bahnen, allerdings nicht im kortikospinalen Trakt (CST), während präsymptomatische Nicht-*C9orf72*-Personen keine Veränderungen aufwiesen. In der longitudinalen Analyse der zehn präsymptomatischen *C9orf72*-ALS-Personen zeigten zwei, die bei der Nachuntersuchung erste motorische Symptome aufwiesen, eine signifikante FA-Reduktion im CST.

Schlussfolgerungen: Die DTI-basierten Ergebnisse in dieser Kohorte präsymptomatischer ALS-Mutationsträger und Mutationsträgerinnen deuten darauf hin, dass eine frontale und striatale Beteiligung als Teil des ALS-Ausbreitungsmusters bei *C9orf72*-Repeat-Expansionsträgern identifiziert werden kann, während sich die CST-Beteiligung in engem zeitlichen Zusammenhang mit den ersten motorischen Anzeichen zu entwickeln scheint. Die Ergebnisse trugen somit dazu bei, frühe Ausbreitungsmuster bezüglich genotypbezogener Faktoren zu charakterisieren und neuroentwicklungsbezogene Faktoren (bei *C9orf72*-Repeat-Expansionsträgern) zu bewerten.

Referenzen:

1. Kassubek J et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:374-381. [2] Müller HP et al. *Neuroimage Clin.* 2020;27:102298.



Nicht-motorische Symptome bei idiopathischen, fokalen Dystonien: Depressivität bei Patienten und Patientinnen mit Blepharospasmus oder zervikaler Dystonie

Judith Charlotte Everding¹, Inken Tödt¹, Katja Lohmann², Tobias Bäumer³, Kirsten E. Zeuner¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Neurozentrum, Kiel, Deutschland; ²Institut für Neurogenetik - Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ³Institut für Systemische Motorikforschung, Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Eine Dystonie ist durch unwillkürliche, anhaltende Muskelkontraktionen charakterisiert, die fokal, segmental/multifokal, generalisiert oder als Hemidystonie auftreten. Die häufigsten idiopathischen, fokalen Formen sind die zervikale Dystonie (CD) und der Blepharospasmus (BSP).

Im Rahmen des seit 2016 vom *Dystonia Translational Research and Therapy Consortium (Dystract)*-Verbundes aufgebauten *Dystract*-Registers erfolgen standardisierte Erhebungen zum Krankheitsverlauf, nicht-motorischen Symptomen, Ätiologie, Epidemiologie, Umwelteinflüssen und Begleiterkrankungen. Zusätzlich werden Blutproben zur genetischen Untersuchung entnommen.

Ziele: Die neurologische Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, ist eines von mehreren Zentren, das sich am Aufbau des *Dystract*-Registers beteiligt, mit dem Schwerpunkt der Untersuchung von nicht-motorischen Symptomen bei BSP- und CD-Patienten und -Patientinnen.

Fragestellung: Unterscheidet sich die Depressivität in Ausprägung und Häufigkeit zwischen BSP- und CD-Patienten und -Patientinnen?

Methoden: Die Depressivität wurde mittels *Beck-Depression-Inventar II* (BDI-II), *Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale* (HADS-D) und *Patient-Health-Questionnaire-9* (PHQ9), die Erkrankungsausprägung mit der *Fahn-Marsden-Dystonia-Scale* (FMDS) erfasst. Genetische Untersuchungen bei den BSP- und CD-Patienten und -Patientinnen umfassten eine Analyse für ~1000 seltene Varianten bei allen, eine Exom-Sequenzierung bei 20 und eine *GenePanel*-Sequenzierung (29 Dystonie- und Parkinsongenen) bei 15 Patienten und Patientinnen.

Ergebnisse: Wir rekrutierten 89 Patienten und Patientinnen, von denen 65 (73,0 %) eine CD (Alter [Mittel; Standardabweichung; Spanne]: 44,8 ± 12,8; 7-74 Jahre, 27,7 % männlich) und 12 Patienten und Patientinnen (13,5 %) einen BSP (Alter: 57,8 ± 10,1; 34-71 Jahre; 41,7 % männlich) aufwiesen.

In unserer Stichprobe litten BSP-Patienten und -Patientinnen häufiger an Depressionen (≥ 8 Punkte im HADS-D) als CD-Patienten und -Patientinnen (50,0 vs. 12,3 %; $p = 0,006$, *Fisher's-Exact-Test*). Es fanden sich keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Patientinnen mit und ohne Depression hinsichtlich Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer weder unter BSP- noch unter CD-Patienten und -Patientinnen (alle $p > 0,05$; *Wilcoxon-Test*). Die Ausprägung der Depressivität unterschied sich zwischen BSP- und CD-Patienten und -Patientinnen nicht (Tabelle 1).

| Fragebogen | BSP-Patienten und -Patientinnen | CD-Patienten und -Patientinnen | p-Wert (<i>Wilcoxon-Test</i>) |
|------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| HADS-D | 6,7 (± 5,3) | 4,1 (± 3,4) | 0,117 |
| BDI-II | 13,6 (± 10,6) | 7,7 (± 7,2) | 0,104 |
| PHQ9 | 5,7 (± 4,9) | 5,1 (± 4,2) | 0,773 |
| FMDS | 3,8 (± 2,6) | 5,1 (± 2,0) | - |

Tabelle 1: Ausprägung der Depressivität und Erkrankungsschwere (Mittelwert, Standardabweichung)

Bei BSP-Patienten und -Patientinnen korrelierte die Erkrankungsschwere der Dystonie nicht mit der Depressivität (HADS-D: $r = -0,058$; BDI-II $r = 0,008$; PHQ9: $r = 0,229$; alle $p > 0,05$; Pearson Korrelation). Bei CD-Patienten und -Patientinnen zeigte sich jedoch im HADS-D und im BDI-II eine positive Korrelation (Bonferroni korrigiert), aber nicht im PHQ9, zwischen Erkrankungsschwere und Ausprägung der Depressivität (HADS-D: $r = 0,340$, $p = 0,006$; BDI-II: $r = 0,349$, $p = 0,005$; PHQ9: $r = 0,216$, $p = 0,087$; Pearson Korrelation).

Keine(r) der genetisch untersuchten Patienten und Patientinnen hatte eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante in einem Gen, in dem Mutationen für eine Dystonie ursächlich sein können, insbesondere nicht in den Genen *GNAL* und *ANO3*.

Schlussfolgerungen: Im Gegensatz zur Literatur (Junker et al.), in der Patienten und Patientinnen mit CD häufiger als jene mit BSP (23,2 vs. 19,5 %) von einer Depression betroffen waren, erkrankten in unserer Stichprobe BSP-Patienten und -Patientinnen häufiger, allerdings in einer deutlich kleineren Stichprobe. Trotzdem zeigen unsere Daten, dass auch idiopathische BSP-Patienten und -Patientinnen vermehrt an schwerer Depressivität leiden und diese als nicht-motorisches Symptom bei einer klinischen Evaluation berücksichtigt werden sollte.

Referenzen:

Junker, J., Berman, B.D. et al. Quality of life in isolated dystonia: Non-motor manifestations matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb 9; *jnnp-2020-325193*

163

CerebNet: Deep learning cerebellar subsegmentation for fast and reliable atrophy quantification

Jennifer Faber^{1,2}, Emad Bahrami³, David Kügler¹, Lea-Sophie Heinz^{1,2}, Katherina Deike-Hoffmann⁴, Dagmar Timmann⁵, Thomas Ernst⁶, Thomas Klockgether^{1,2}, Bart van de Warrenburg⁷, Judith van Gaalen⁶, Kathrin Reetz^{8,9}, Gülin Öz⁹, Heike Jacobi¹⁰, Martin Reuter¹

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurologie, Bonn, Deutschland; ³Universität Bonn, Computer Science Department, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁶Radboud university medical center, Department of Neurology, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behaviour, Nijmegen, Netherlands; ⁷RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ⁸Forschungszentrum Jülich, JARA-Brain Institute Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Jülich, Deutschland; ⁹University of Minnesota, Center for Magnetic Resonance Research, Department of Radiology, Minneapolis, United States; ¹⁰Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurologie, Heidelberg, Deutschland

Background: Quantifying the volume of the cerebellum and its lobules is of profound interest in various neurodegenerative and acquired diseases. Especially for the most common spinocerebellar ataxias (SCA), for which the first gene silencing interventional trial has recently started, there is an urgent need for quantitative, sensitive imaging markers at pre-ataxic stages for stratification and treatment assessment.

Goal: Establish a fast and reliable automatic tool for cerebellar subsegmentation.

Questions: If an automated segmentation of the cerebellum can be established that fast and accurately detects age- and disease-related cerebellar atrophy.

Methods: For training, validation, and testing of our deep learning method for cerebellar subsegmentation, CerebNet, 1mm isotropic T1-weighted images from 30 subjects were manually annotated into cerebellar lobules and vermal sub-segments as well as cerebellar white matter. Our approach uses the FastSurferCNN segmentation network.

We evaluated the performance with established metrics (Dice, Hausdorff Distance (HD), 95th percentile of Hausdorff dis-



tance (HD95) as well as volume similarity) and compared the performance with other state-of-the-art methods using two-sided non-parametric Wilcoxon signed-rank test. Moreover, we applied the cerebellar subsegmentation in several ataxia cohorts (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 and MSA-C) as well as a large group of healthy controls along the entire lifespan (N=292).

Results: CerebNet demonstrates a high accuracy (Dice = 0.87 and HD95=1.75mm) outperforming state-of-the-art approaches (Fig. 1.1). Furthermore, it shows high test-retest reliability as well as high sensitivity to disease effects in SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 and MSA-C (Fig. 1.2) as well as in normal aging (Fig. 1.3).

1.1

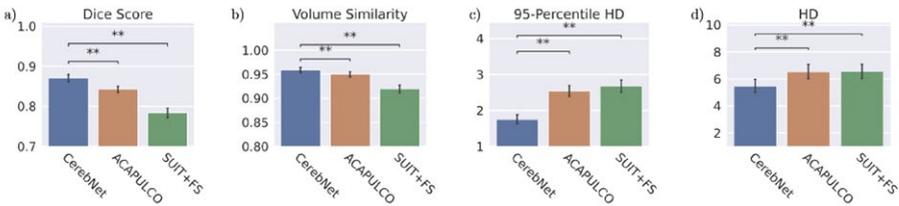


Figure 1.1: Accuracy of the method. Comparison of mean Dice score (a), volume similarity (b)(larger values are better), and Robust (HD95) (c), and Hausdorff Distance (HD) (d) (smaller values are better). CerebNet outperforms ACAPULCO and SUIT+FS. ** $p < 0.01$

1.2

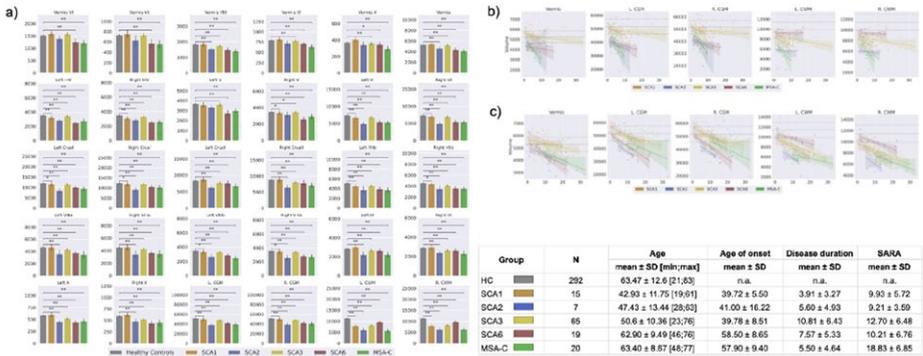
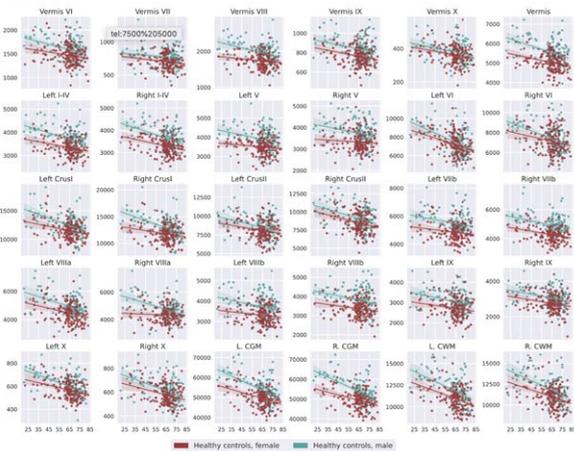


Figure 1.2: a) Cerebellar volumes of SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 and MSA-C compared to Healthy Controls (HC), $p < 0.05$; $p < 0.01$; b) + c) Cerebellar volumes of the vermis, the left and right cerebellar hemispheric gray matter (CGM) and white matter (CWM) are plotted against disease duration in years and ataxia severity. The gray horizontal line represents the mean ± 1 standard deviation of the HC as a reference.

1.3



| Structure | Correlation with age | | |
|-------------|----------------------|-----------|---------------|
| | Pearson | p-value | CI |
| Vermis VI | -0.253 | ** <0.001 | -0.357 -0.142 |
| Vermis VII | -0.153 | * 0.009 | -0.264 -0.039 |
| Vermis VIII | -0.245 | ** <0.001 | -0.350 -0.134 |
| Vermis IX | -0.236 | ** <0.001 | -0.341 -0.124 |
| Vermis X | -0.257 | ** <0.001 | -0.361 -0.146 |
| Vermis | -0.314 | ** <0.001 | -0.414 -0.207 |
| L I - IV | -0.304 | ** <0.001 | -0.404 -0.196 |
| R I - IV | -0.333 | ** <0.001 | -0.431 -0.227 |
| L V | -0.193 | * 0.001 | -0.301 -0.080 |
| R V | -0.152 | * 0.009 | -0.263 -0.038 |
| L VI | -0.421 | ** <0.001 | -0.511 -0.322 |
| R VI | -0.322 | ** <0.001 | -0.421 -0.215 |
| L Crus I | -0.357 | ** <0.001 | -0.453 -0.252 |
| R Crus I | -0.332 | ** <0.001 | -0.430 -0.225 |
| L Crus II | -0.262 | ** <0.001 | -0.366 -0.152 |
| R Crus II | -0.333 | ** <0.001 | -0.431 -0.227 |
| L VIIIb | -0.185 | * 0.002 | -0.293 -0.072 |
| R VIIIb | -0.259 | ** <0.001 | -0.363 -0.149 |
| L VIIIa | -0.341 | ** <0.001 | -0.438 -0.235 |
| R VIIIa | -0.254 | ** <0.001 | -0.358 -0.143 |
| L VIIIb | -0.190 | * 0.001 | -0.298 -0.077 |
| R VIIIb | -0.203 | ** <0.001 | -0.310 -0.090 |
| L IX | -0.222 | ** <0.001 | -0.328 -0.110 |
| R IX | -0.245 | ** <0.001 | -0.350 -0.134 |
| L X | -0.400 | ** <0.001 | -0.492 -0.299 |
| R X | -0.372 | ** <0.001 | -0.467 -0.269 |
| L CGM | -0.434 | ** <0.001 | -0.523 -0.336 |
| R CGM | -0.419 | ** <0.001 | -0.509 -0.320 |
| L CWM | -0.426 | ** <0.001 | -0.516 -0.328 |
| R CWM | -0.408 | ** <0.001 | -0.499 -0.308 |

Figure 1.3: Correlation of cerebellar volumes with age for male (mint) and female (red) healthy controls. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Conclusions: With CerebNet, we provide a fully automated and efficient deep learning method with extensive validation. CerebNet does not require any preprocessing, such as spatial normalization or bias field correction. It demonstrates a high segmentation accuracy outperforming other state-of-the-art approaches and has shown to be sensitive to capture disease- and age-related changes in SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 and MSA-C and HC.

CerebNet is compatible with FreeSurfer and FastSurfer and capable of rapidly processing a T1-weighted MRI within 12 seconds. This enables detailed studies of the cerebellum substructures and efficient evaluation even in very large cohorts. CerebNet will be available as an open-source project with a docker container at github.

165

Functional relevance of orthostatic dysregulation in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy

Teresa Klein¹, Leonard Scholz¹, Rachel Rohmann¹, Antonia Bieber¹, Katharina Müller¹, Sophie Huckemann¹, Eva Kühn¹, Saskia Kools¹, Lovis Hilker¹, Christiane Schneider-Gold¹, Ralf Gold^{1,2}, Eun Hae Kwon¹, Lars Tönges^{1,2}, Kalliopi Pitarokoli¹

¹St. Josef-Hospital (Ruhr-Universität Bochum), Bochum, Deutschland; ²Neurodegeneration Research, Centre for Protein Diagnostics (ProDi), Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Background: Atypical Parkinson's syndromes (APS) show further neurological manifestations in addition to a hypokinetic-rigid movement disorder. Autonomic dysfunction is particularly associated with the α -synucleinopathies multiple system atrophy (MSA) and idiopathic Parkinson's disease (PD).

Objectives: The study aims to characterise autonomic neuropathies in APS. For this purpose, in addition to a detailed clinical examination, various parameters were collected in the tilt table examination and a size measurement of the vagus nerve was performed by ultrasound.



Research question: What is the prevalence of autonomic dysfunction in MSA and PSP and its characteristics in the context of the two diseases? Is there an association with motor and non-motor parameters and can a statement be made about disease severity?

Methods: From 10/2018 to 09/2021, a total of 41 patients with APS who fulfilled the diagnostic criteria of MSA (Gilman et al., 2008) or PSP (Höglinger et al., 2017) were included in a monocentric, prospective study (DRKS00020752). Particularly due to the high severity of the disease, a tilt table examination could finally be carried out on 20 MSA and 10 PSP patients. On the basis of these, a classification into physiological examination results and correlates of a circulatory regulation disorder in the form of orthostatic hypotension (OH) or chronotropic incompetence (CI) took place. Various haemodynamic parameters also allow the differentiation of parasympathetic and sympathetic functions.

Results: MSA patients (35 % female; mean age on examination 71.4±8.4, duration of disease 2.9±2.4 years), showed OH in 55 % of cases and CI in 35 %. The H&Y scale score was 3.6±1 and the MDS-UPDRS III score was 42.1±12.9. The average score in the SCOPA-AUT was 20±11.2 and in the PDQ 39-SI 34.2±17.1. The cross-sectional size of the vagus nerve was 2.35±0.6 mm² on the right and 2.01±0.4 mm² on the left, which was significantly smaller (p=0,016). Patients with orthostatic dysfunction showed worse motor examination in the MDS-UPDRS III (p=0,002) and more non-motor symptoms in the NMS-Quest (p=0,04).

PSP patients (40 % female; mean age at examination 71.6±8, duration of disease: 3.2±3.4 years), had OH in 30 % of cases and CI in 50 %. The mean score on the H&Y scale was 3.4±0.7 and in the MDS-UPDRS III 38.4±13.4 points. The SCOPA-AUT score was 17.1±9.7 and the PDQ 39-SI score was 31±18.5. In cross-section, the vagus nerve showed 2.16±0.4 on the right and 1.91±0.4 mm² on the left.

Conclusion: Overall, there was a high prevalence of autonomic dysfunction in both MSA (90 %) and PSP (80 %) patients. Correlation analyses will be performed to evaluate an association of further clinical parameters.

185

Zerebelläre Volumetrie bei Patienten mit Essentiellem Tremor

Natalie Gancarczyk¹, Veronika Purrer¹, Carsten Schmeel², Valeri Borger³, Henning Boecker⁴, Ullrich Wüllner¹, Jennifer Faber¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Der Essentielle Tremor (ET) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Viele Patienten und Patientinnen entwickeln neben dem Tremor leichte zerebelläre Symptome. Es gibt einige Hinweise darauf, dass der ET auch mit einer Funktionsstörung des Kleinhirns assoziiert ist. Unter anderem erfolgte der Nachweis der Affektion des zerebello-thalamo-kortikalen Traktes bei ET, wobei sich jedoch teils widersprüchliche Ergebnisse fanden. Eine Untersuchung des Volumens der grauen (GM) und weißen Substanz (WM) des Kleinhirns erfolgte bislang nicht.

Ziele: Untersuchung der alters- und ganzhirnkorigierten Volumina der grauen und weißen Substanz des Kleinhirns bei Patienten und Patientinnen mit ET im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie deren Assoziation zur Krankheitschwere und -dauer.

Fragestellung: Unterscheiden sich die Volumina des Kleinhirns von Patienten und Patientinnen mit Essentiellem Tremor von denen gesunder Kontrollen im gleichen Altersspektrum?

Zeigt sich ein Zusammenhang mit der Krankheitsdauer?

Methoden: Es lagen T1-gewichtete Magnetresonanztomographische Aufnahmen (T1w MRI), 1mm isotroper Auflösung, von insgesamt 56 Patienten und Patientinnen mit ET (mittleres Alter 68,6 (SD 10,9), 55 % männlich, mittleres Erkrankungsalter 38,6; mittlere Krankheitsdauer 29,5 Jahre) sowie 238 gesunden Kontrollen (HC, mittleres Alter 54,5 Jahre (SD

11,3); 45 % männlich) vor. In die hier berichtete Zwischenanalyse wurden 29 Patienten und Patientinnen mit ET sowie alle Kontrollen aufgenommen. Alle T1w MRI wurden korrigiert für Feldinhomogenitäten (ants) und anschließend automatisch segmentiert (FreeSurfer). Die Volumina der grauen und weißen Substanz des rechten und linken Kleinhirns wurden auf das Gesamthirnvolumen skaliert. In einem gemischten linearen Modell mit Alter als Kovariante und Geschlecht sowie Gruppe (ET vs. HC) als fixer Faktor erfolgte der Gruppenvergleich. Eine Korrektur für multiples Testen erfolgte mit Bonferroni. P-Werte $< 0,01$ wurden als signifikant betrachtet. Es erfolgte eine Korrelation gegen Alter in den Gruppen ET und HC sowie gegen Krankheitsdauer in der Gruppe der Patienten, berichtet wird R^2 .

Ergebnisse: Das Volumen der GM des Kleinhirns links unterscheidet sich nicht signifikant bei ET im Vergleich zu Gesunden. Das Volumen der GM rechts sowie die WM beidseits ist signifikant höher bei ET im Vergleich zu Gesunden. Das Volumen der GM und WM beidseits korreliert negativ mit dem Alter sowohl bei gesunden Kontrollen (R^2 : GM re 0,077, GM li 0,108, WM re 0,135, WM li 0,218) als auch bei Patienten und Patientinnen mit ET (R^2 : GM re 0,044, GM li 0,056, WM re 0,020, WM li 0,019). Der Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsdauer war schwach positiv (R^2 0,013). Der Zusammenhang der Volumina mit der Krankheitsdauer war schwach positiv (R^2 : GM re 0,006, GM li 0,001, WM re 0,028, WM li 0,016). Abbildung 1 zeigt exemplarisch GM rechtsseitig.

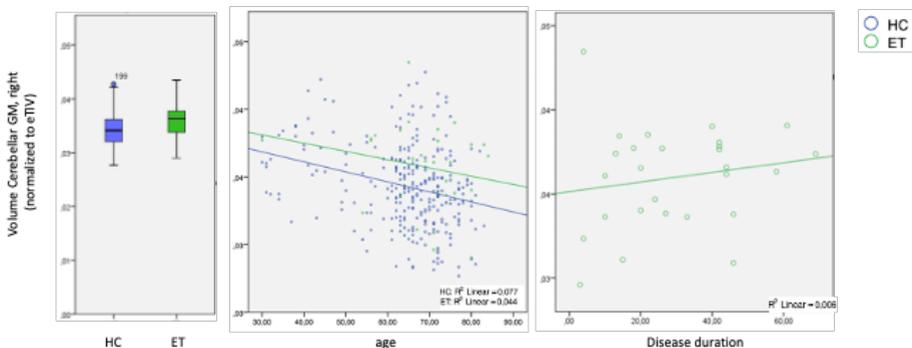


Abbildung 1.

Schlussfolgerungen: Eine erste Zwischenanalyse zeigte ein erhöhtes Volumen der grauen und weißen Substanz bei Patienten und Patientinnen mit Essentiellem Tremor im Vergleich zu gesunden Kontrollen des gleichen Altersbereichs sowie keine wesentliche Korrelation mit der Krankheitsdauer. Inwiefern dies möglicherweise als eine Art Kompensationsmechanismus zu werten ist, kann mit der vorliegenden Arbeit nicht bewertet werden. Neuropathologische Studien mit Nachweis von Purkinjezellverlust bei ET hätten ein gegenteiliges Ergebnis erwarten lassen. Als nächste Schritte werden wir die Analyse auf die Gesamtkohorte ausdehnen sowie eine Volumetrie auf Ebene einzelner Kleinhirnllobuli ergänzen je z-transformiert auf die Verteilung innerhalb der gesunden Kontrollen.



Morphologic alterations in peripheral nerves of IPS Patients examined with High Resolution Ultrasound

Louisa Ortmann¹, Lars Tönges¹, Kalliopi Pitarokoli¹, Leonard Scholz¹, Ralf Gold¹, Christiane Schneider-Gold¹, Antonia Bieber¹, Teresa Kleinz¹, Sophie Huckemann¹, Eva Kühn¹, Anna Lena Fisse¹, Lovis Hilker¹, Lea Ebner¹, Paulina Averdunk¹, Katharina Müller¹, András Kirchgässler¹, Saskia Kools¹, Louisa Basner¹

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

Background: The reported prevalence of axonal polyneuropathy (PNP) in patients with idiopathic Parkinson Syndrome (IPS) is about 55 %. Alpha synuclein pathology as well as levodopa exposure are discussed as the main driving factors [Doppler et al., 2010; Toth et al., 2010].

Goals: A study of our group evaluated morphologic alterations of peripheral nerves in PD using nerve ultrasound and showed alterations mostly in entrapment sites [Kühn et al., 2020]. We investigated this observation and a possible longitudinal progression in a larger cohort.

Methods: We included 100 patients with IPS based on the criteria of UKBB for IPS and the MDS criteria for Parkinson's Disease in a monocentric study from 2018 to 2022. Other PNP causes were excluded before study inclusion. The group had a mean age of 67,71 (+/- 9,74) and a gender distribution of 58 males to 42 females. An examination with HRUS was used to evaluate the peripheral nerves, specifically measuring the cross-sectional-area (CSA), at 14 different anatomical points. Of those anatomical points 5 are typical entrapment sites and the remaining 9 were non-entrapment sites. The patients received an initial examination and up to 3 follow-up examinations within a timeframe of 1, 2 and 3 years (+/- 3 month) [DRKS, DRKS00020752, 2020]. The values were compared with reference values of our group [Kerasnoudis et al., 2013].

Results: On average 46,5 % of CSA values at entrapment sides were over the cut-off value compared to 15,9 % of CSA values at non-entrapment sites. The entrapment site with the least amount of enlarged CSA values was the median nerve at the carpal tunnel at 13 % and the entrapment site with most enlarged CSA values was the tibial nerve at the malleolus medialis with 71,13 %.

Median nerve at carpal tunnel



Fig. 1

Tibial nerve at the popliteal fossa

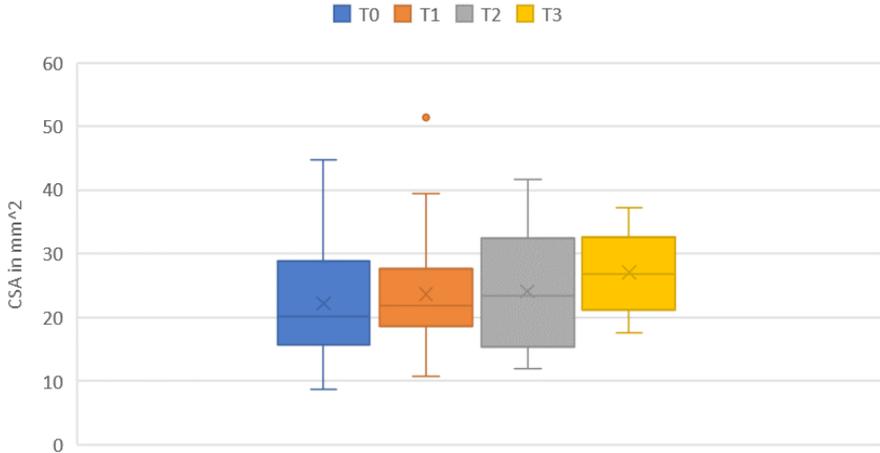


Fig. 2

| %(N) | Medianus carpal tunnel | Medianus Forearm | Medianus uapper a | Ulnaris Loge Guyon | Ulnaris forearm | Ulnaris cubital sulcus | Ulnaris upper arm |
|-------|------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------|
| T0/1 | 17,07 (7) | 12,2 (5) | 14,63 (6) | 2,44 (1) | 7,32 (3) | 19,51 (8) | 7,32 (3) |
| T0/2 | 20,83 (5) | 8,33 (2) | 16,67 (4) | 4,17 (1) | 4,17 (1) | 20,83 (5) | 0 (0) |
| T0/3 | 25 (2) | 25 (2) | 25 (2) | 12,5 (1) | 25 (2) | 37,5 (3) | 37,5 (3) |
| | Radialis | Fibularis caput fibulae | Fib. popliteal fossa | Tibialis popliteal fossa | Tibialis malleolus medialis | Suralis | Vagus |
| T0/T1 | 0 (0) | 41,03 (16) | 31,58 (12) | 52,63 (20) | 28,95 (11) | 0 (0) | 0 (0) |
| T0/T2 | 4,17 (1) | 56,52 (13) | 21,74 (5) | 56,52 (13) | 30,43 (7) | 0 (0) | 0 (0) |
| T0/T3 | 0 (0) | 75 (6) | 100 (8) | 75 (6) | 62,5 (5) | 0 (0) | 0 (0) |

Fig.3: Percentages of at least 2 mm² CSA increase, entrapment sides in brown

At the other non-entrapment sites numbers ranged from 2 % for the ulnar nerve at the upper arm to 10 % for the ulnar nerve at the forearm. Concerning longitudinal CSA increase, all entrapment sites and both the median nerve at the upper arm and the tibial nerve at the popliteal fossa showed continual CSA increase longitudinally. The median nerve at the carpal tunnel showed an enlargement of at least 2 mm² compared to the initial examination in 17,07 % of examinations after one year, 20,8 % after two years and 25 % after three years. The tibial nerve at the popliteal fossa had increased by 2 mm² in 52,63 % of cases after one year, in 56,5 % after two years and in 75 % after three years.

Conclusion: In IPS HRUS revealed more pronounced and more progressive nerve damage at entrapment sites compared to non-entrapment sites indicating increased vulnerability of peripheral nerves to mechanical burden.



206

Whole gene deletions of *GNAL* might be an underestimated cause of isolated dystonia: Report of six new cases

Emily Wedgwood-Benn¹, Friederike Borngräber², Zied Landoulsi³, Sebastian Loens⁴, Eva-Juliane Vollstedt¹, Frauke Hinrichs¹, Björn-Hergen Laabs⁵, Tobias Bäumer¹, Ebba Lohmann⁶, Susan Bressman^{7,8}, Rachel Saunders-Pullman^{7,8}, Deborah Raymond^{7,8}, Laurie J Ozelius⁹, Inke R König⁵, Christine Klein¹, Andrea A Kühn², Martje G Pauly^{1,4,10}, Patrick May³, Katja Lohmann¹

¹Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²Department of Neurology, Movement disorders and Neuromodulation Unit, Charité Berlin, Berlin, Deutschland; ³Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Esch-sur-Alzette, Esch-sur-Alzette, Luxembourg; ⁴Institute of Systems Motor Science, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ⁵Institute of Medical Biometry and Statistics, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ⁶Department of Neurodegenerative Diseases, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁷Department of Neurology, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, United States; ⁸Department of Neurology, Mount Sinai Beth Israel, New York, New York, United States; ⁹Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Boston, United States; ¹⁰Department of Neurology, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Lübeck, Deutschland

Background: Dystonia is a rare, clinically and genetically heterogeneous movement disorder. Although the molecular mechanisms underlying isolated dystonia are largely unknown, pathogenic variants in several genes have been unequivocally established as cause of isolated dystonia. This includes the *GNAL* gene on the short arm of chromosome 18 (18p11.21).

Different variants including missense, nonsense, and frameshift variants have been reported in dystonia patients as well as whole *GNAL* deletions in patients with 18p deletion syndrome. Disease onset in *GNAL*-linked dystonia is often in the neck; generalization of dystonic features is rarely observed.

Aim: To evaluate the role of copy number variants (CNV) in *GNAL* in dystonia patients.

Objective: How frequent are CNVs in *GNAL* in dystonia patients?

Methods: Within the Research Unit ProtectMove (<https://protect-move.de>), we genotyped 13,049 samples, including 3,895 dystonia patients using the Global Screening Array V01 (GSA, Illumina). CNV analysis was carried out with PennCNV. To confirm predicted CNVs and to narrow the breakpoints, we used quantitative PCR with different primer pairs.

Results: PennCNV analysis suggested large deletions (350-2300kb) involving *GNAL* in six dystonia patients (P1-P6; 0.15%) but in none of the ~9000 patients with Parkinson's disease or controls. Quantitative PCR could be performed in five patients (no remaining material for P4), and the heterozygous *GNAL* deletions were confirmed in these patients. P1 and his father P2 shared the same deletion of ~1,200kb. The deletion in P3 extended towards the centromere, whereas there was not enough material to narrow the breakpoints in the other three patients. Clinically, the age of onset varied between 31 and 55 years. At least four patients had onset in the neck and spread of symptoms to segmental or generalized dystonia (missing information for the other two patients).

P1 (male) developed cervical dystonia at an age of 35 years, which subsequently generalized to the shoulders, upper arms, trunk and legs over years, while his father suffered from cervical dystonia since the age of 55 years. Dystonic features in P4 (female) spread from the neck to the face, jaw and all limbs with the right side being more affected.

P5 (male) presented with Meige syndrome, including blepharospasm and oromandibular dyskinesia. In P6, dystonia spread from the neck to the lower face. Three patients had a positive family history.

Conclusion: To date, <20 patients with *GNAL* deletions have been published in the literature.^{2,3} We here report six additional patients whose deletion had previously been missed despite genetic testing by Sanger-sequencing, gene panel analysis and Multiplex Ligation-dependent Probe amplification (MLPA) since no commercially available probe mix targets *GNAL*. Our results suggest a possible underestimation of *GNAL* deletions, as they are difficult to detect with standard methods.

Further, we demonstrate that large deletions can be reliably called using a high-density genotyping array (100% validation rate). From a phenotypic perspective, generalization in carriers of *GNAL* deletions may be more frequent compared to carriers of single nucleotide variants or small insertions or deletions despite comparable age at onset in mid-adulthood.

238

Effekt der Parkinson-Komplextherapie auf alltagsrelevante Dual-Task-Gehaufgaben: eine prospektive Beobachtungsstudie

Judith Oppermann¹, Raphael Scherbaum¹, Andreas Moewius¹, Vera Tschentscher¹, Johanna Geritz², Julius Welzel², Clint Hansen², Ralf Gold¹, Walter Maetzer², Lars Tönges¹

¹Universitätsklinik St. Josef-Hospital Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Christian-Albrechts-Universität Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Die multidisziplinäre Parkinson-Komplextherapie (PKT) verbessert die motorischen Alltagsfunktionen und die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS). Der Einfluss der PKT auf sensorbasiert gemessene Gangfunktionen, während einer alltagsrelevanten Dual-Task-Gehaufgabe wurde bisher nicht untersucht.

Ziele: Ziel war die Darstellung des Einflusses der PKT auf sensorbasiert gemessene Gangfunktionen während einer alltagsrelevanten Dual-Task-Gehaufgabe.

Fragestellung: Verändern sich sensorbasierte Gangparameter während einer Dual-Task-Gehaufgabe im Laufe der PKT?

Methoden: In diese Subanalyse der prospektiven Beobachtungsstudie „Park-Move“ schlossen wir IPS-Patienten und -Patientinnen ein, die zwischen 09/2019 und 08/2021 an einer 14-tägigen PKT in einer neurologischen Universitätsklinik teilnahmen. Zu Therapiebeginn (T1) und -Ende (T2) untersuchten wir motorische Symptome (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease [PD] Rating Scale III [MDS-UPDRS], Berg Balance Scale [BBS], Short Physical Performance Battery [SPPB], Timed Up and Go Test [TUG]), Alltagsfunktionen (MDS-UPDRS II) und Lebensqualität (PD Questionnaire [PDQ-39]).

Wir führten zu beiden Untersuchungszeitpunkten sensorbasierte Ganganalysen während einer motorisch-kognitiven Dual-Task-Gehaufgabe (serielle Subtraktion) über 20 m durch (Rehagait®, Hasomed). Mittels Bayes'schen t-Test untersuchten wir den Prä-Post-Vergleich. Gangparameter, die signifikant und stark ($p < 0,05$, Spearman's $r > 0,5$) mit der Velocity korrelierten, wurden auf eine Velocity von 1 m/s korrigiert.

Ergebnisse: In der Studienpopulation (N=56, Alter [M±SD] 66,3±9,5 Jahre, Hoehn-und-Yahr-Stadium [Median±IQR] 2,5±0,5) verbesserten sich verschiedene motorische Parameter (MDS-UPDRS III [M±SD]: -4±7) sowie die Lebensqualität (PDQ-39 Summary Index [M±SD]: -2,4±6,6) und Alltagsfunktionen (MDS-UPDRS II [±SD]: -2,7±3,7) signifikant.

In der Ganganalyse verbesserten sich Velocity, Cadence, Step Time und Stride Time signifikant (Tabelle 1). Auch die Phasenparameter Stance Time und Double Limb Support Time verringerten sich signifikant. Step Length und Stride Length verbesserten sich nicht.

Schlussfolgerungen: Im Laufe der PKT verändern sich sensorbasierte Gangparameter während einer Dual-Task-Gehaufgabe in Richtung eines optimierten Gangbilds mit Verbesserungen der Rhythmus- und Phasenparameter. Die PKT verbessert motorische Symptome, Alltagsfunktionen sowie subjektiv eingeschätzte Lebensqualität.



| | M | SD | t | df | p |
|---------------------------------|-------|------|-------|----|----------------|
| n = 35 | | | | | |
| Pace | | | | | |
| Velocity [m/s] | 0,08 | 0,16 | 2,93 | 34 | 0,006 |
| Step Length [m] | -0,01 | 0,03 | -2,61 | 34 | 0,013 |
| Stride Length [m] | -0,02 | 0,05 | -1,89 | 34 | 0,067 |
| Rhythm | | | | | |
| Cadence [Schritte/s] | 0,04 | 0,07 | 3,89 | 34 | < 0,001 |
| Step Time [s] | -0,02 | 0,02 | -4,46 | 34 | < 0,001 |
| Stride Time [s] | -0,03 | 0,05 | -2,98 | 34 | 0,005 |
| Phases | | | | | |
| Stance Time [s] | -0,02 | 0,05 | -2,93 | 34 | 0,006 |
| Swing Time [s] | 0,00 | 0,02 | -0,32 | 34 | 0,754 |
| Single Limb Support Time [s] | -0,01 | 0,04 | -1,93 | 34 | 0,061 |
| Double Limb Support Time [s] | -0,01 | 0,02 | -3,51 | 34 | 0,001 |
| Variability | | | | | |
| Step Time Variability | -0,04 | 0,14 | -1,71 | 34 | 0,096 |
| Double Limb Support Variability | -0,04 | 0,14 | -1,59 | 34 | 0,121 |
| Asymmetry | | | | | |
| Asymmetry | -0,01 | 0,04 | -1,63 | 34 | 0,112 |

Table 1. Durchschnittliche Veränderungen der Gangparameter während einer motorisch-kognitiven Dual-Task-Gehaufgabe.

239

Modification of clinic and fMRI-activation pattern caused by rTMS in essential tremor

Victoria Sophia Pfeiffer¹, Lukas Rodax¹, Christian Erdmann^{1,2}, Thomas Münte¹, Anne Weißbach^{3,4}, Matthias Nitschke¹

¹Department of Neurology, Lübeck, Deutschland; ²Institute for Neuroradiology, Lübeck, Deutschland; ³Institute of Systems Motor Science, Lübeck, Deutschland; ⁴Institute of Neurogenetics, Lübeck, Deutschland

Background: Leading hypothesis for Essential Tremor (ET) is a functional degeneration of purkinje cells causing a gabaergic insufficiency in the cerebellum [2].

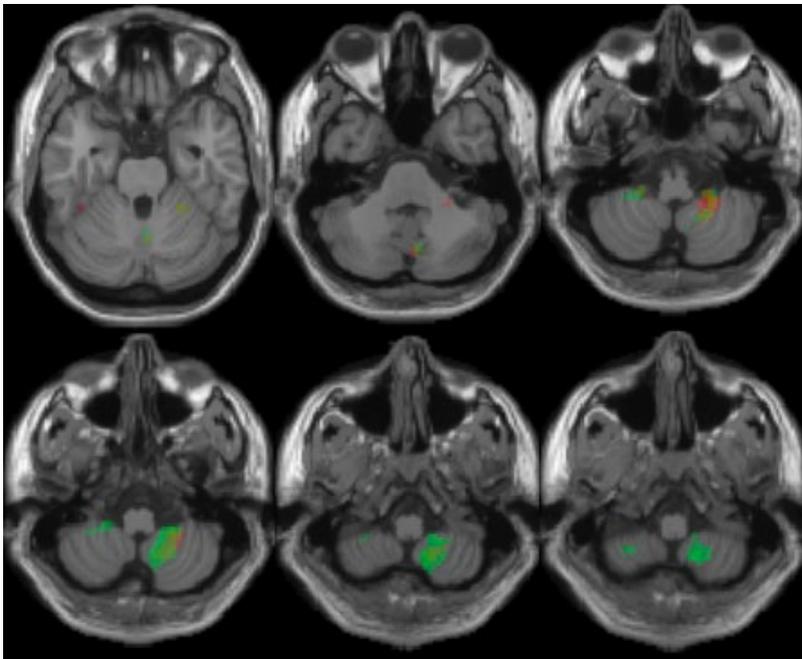
A possible treatment might be the repetitive Transcranial Magnet-stimulation (rTMS). It has been shown that 1Hz-stimulation above the cerebellum reduces the clinical score in essential tremor[1, 3].

Objective: Stimulating the posterior lobuli of the cerebellum with 1Hz-rTMS, we assumed to reduce the TETRAS-Score in ET patients and to approve the rTMS as a therapeutical option. fMRI served as a tool to investigate the induced effects.

Methods: 15 ET patients with dominant hand tremor participated on two measurements. One day they received a 1Hz-rTMS with an intensity of 90% resting motor threshold (day A), the other day a sham-stimulation (day B) for 20 minutes. Before and after stimulation the tremor was ranged by TETRAS-Score. The cerebellar hemisphere of the more affected hand was stimulated (11 right, 4 left). fMRI was performed before and after rTMS on day A. 5 randomized participants achieved fMRI on day B additionally. The task was a visuomotor reaching movement in block-design. Eventually, we evaluated the reduction of the TETRAS-Score as well as the differences in the cerebellar activation pattern for each day.

Results: The TETRAS-Score was reduced on average about 5,83 points (95%CI [-7,46; -4,2]; $p < 0,001$) on day A. This confirms a reduction of 36,12% in comparison to the baseline. Most differences were distinguishable in the intention and resting tremor of the stimulated side. The fMRI after rTMS on the right hemisphere showed an increased activation of the lobulus VIII ipsilateral ($T=4,37$; $p=0,05$) than before ($T=1,92$; $p=0,05$).

Also, after left-sided rTMS lobulus VIII showed a stronger signal ($T=5,1$; $p=0,05$) than before ($T=0$; $p=0,05$). On day B the score was reduced on average about 1,8 points (95%CI [-3,02; -0,58]; $p=0,009$), equivalent to a percentage loss of 7,86%. In fMRI no new cluster was found after sham-stimulation (before sham $T=1,72$, after sham $T=0$; $p=0,1$).



Conclusion: 1Hz-rTMS above lobulus VIII reduces the ET significantly. Furthermore, it induces a higher activity of the cerebellum. Based on the purkinje cell-loss and gabaergic insufficiency, we hypothesized that rTMS increases the purkinje cell's activation, leading to less discharge of the Nucleus dentatus and thalamus, with the results of an improvement of ET. Finally, rTMS appears to be a promising therapy option in ET.

Referenzen:

1. Gironell A, Kulisevsky J, Lorenzo J et al (2002) Transcranial Magnetic Stimulation of the Cerebellum in Essential Tremor: A Controlled Study. *JAMA Neurology* 59:413–417. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.3.413>



- Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG et al (2007) Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 130:3297–3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awm266>
- Popa T, Russo M, Vidailhet M et al (2013) Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: An open label trial. *Brain Stimulation* 6:175–179. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.009>

303

NfL und GFAP als neue in-vivo Biomarker bei idiopathischem Parkinson-Syndrom und Multisystematrophie

Sabrina Katzdobler^{1,2,3}, Georg Nübling^{1,2}, Urban M. Fietzek^{1,2}, Carla Palleis^{1,2,3}, Brigitte Nuscher⁴, Christian Haass^{2,3,4}, Johannes Levin^{1,2,3}

¹Klinikum der Universität München, LMU München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), München, Deutschland; ³Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ⁴Medizinische Fakultät, LMU München, Lehrstuhl für Stoffwechselbiochemie, Biomedizinisches Centrum (BMC), München, Deutschland

Hintergrund: Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) und die Multisystematrophie (MSA) sind neuropathologisch gekennzeichnet durch Ablagerungen von α -Synuklein-Aggregaten, die sich zwischen den beiden Krankheits-Entitäten sowohl topologisch als auch morphologisch unterscheiden. Der bei beiden Erkrankungen auftretende Nervenzelluntergang ist jeweils von neuroinflammatorischen Prozessen begleitet, die auch eine reaktive Astrozytose einschließen. Aufgrund von Überschneidungen des klinischen Phänotyps sind objektiverbare *in-vivo* Biomarker zur Differentialdiagnostik und Beurteilung der Erkrankungsschwere erstrebenswert.

Insbesondere angesichts der unterschiedlichen Prognose dieser beiden Erkrankungen sowie zunehmender an der Pathophysiologie der Erkrankungen ausgerichteter Therapiestudien ist die Verbesserung der ante-mortem Diagnostik sowie des Krankheitsmonitoring dieser Entitäten dringend nötig.

Ziele: In einer Kohorte von IPS- und MSA-Patienten und -Patientinnen sollen Neurofilament Leichtkette (NfL) als Surrogatmarker für Neurodegeneration und Saures Gliafaserprotein (Glial fibrillary acidic protein) als Surrogatmarker für reaktive Astrozytose hinsichtlich ihrer Eignung als *in-vivo* Biomarker bei α -Synukleinopathien untersucht werden.

Fragestellung: Eignen sich NfL und GFAP in Liquor und Plasma als neue *in-vivo* Biomarker zur Differentialdiagnostik und zur Beurteilung der Krankheitsschwere von IPS und MSA?

Methoden: NfL- und GFAP-Konzentrationen in Plasma und Liquor einer IPS- und MSA-Kohorte sowie einer altersgleichen gesunden Kontrollgruppe (HC) wurden auf der Quanterix Simoa® Plattform analysiert. Die Krankheitsschwere wurde für IPS Patienten und Patientinnen anhand des UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), für MSA Patienten und Patientinnen anhand des UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) erhoben. Biomarker-Konzentrationen wurden cross-sectional zwischen IPS und MSA sowie zu HC verglichen. Innerhalb der IPS- sowie der MSA-Kohorte wurde die Korrelation von Biomarker-Konzentrationen mit der jeweiligen Krankheitsschwere (UPDRS, UMSARS) untersucht.

Ergebnisse: Sowohl Liquor- als auch Plasma-Konzentrationen von NfL zeigten sich in der MSA-Kohorte signifikant erhöht gegenüber der IPS- und HC-Kohorte ($p < 0,01$). Für GFAP zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Liquor-Konzentration von MSA gegenüber HC ($p < 0,01$), wohingegen keine Unterscheidung der Kohorten anhand der Plasma-GFAP-Konzentrationen möglich war. Innerhalb der MSA Kohorte zeigten Liquor- sowie Plasma-GFAP-Konzentrationen eine signifikante Korrelation mit dem UMSARS (Liquor: $p < 0,01$, $r = 0,71$; Plasma: $p < 0,05$, $r = 0,46$), nicht jedoch mit dem UPDRS bei IPS. Es zeigte sich keine Korrelation der NfL Liquor- und Plasma-Konzentrationen mit der Krankheitsschwere innerhalb der MSA oder der IPS-Kohorte.

| | MSA | PD | HC |
|-----------------------------------|------------------|------------------|---------------|
| Alter [Jahre] | 56,2 (15,1) | 57,4 (12,7) | 65,9 (11,0) |
| Erkrankungsdauer [Jahre] | 3,37 (3,28) | 3,3 (2,76) | - |
| Anzahl Plasmaprobe | 23 | 22 | 11 |
| Anzahl Liquorproben | 14 | 14 | 14 |
| Plasma-Konzentration NfL [pg/ml] | 23,6 (21,6) | 8,4 (5,2) | 11,3 (7,1) |
| Plasma-Konzentration GFAP [pg/ml] | 103,5 (76,1) | 77,6 (63,7) | 55,6 (87,5) |
| Liquor-Konzentration NfL [pg/ml] | 4290,0 (3460,0) | 684,0 (430,0) | 611,5 (479,5) |
| Liquor-Konzentration GFAP [pg/ml] | 17100,0 (9575,0) | 12750,0 (7597,5) | 8255 (6360,0) |

Tabelle 1: Übersicht klinischer Daten der Kohorten. Jeweils Medianwerte (Interquartilbereich)

Schlussfolgerungen: In der Untersuchung einer MSA- und IPS-Kohorte zeigte sich NfL sowohl in Plasma als auch in Liquor als vielversprechender *in-vivo* Biomarker zur Differentialdiagnostik zwischen MSA und IPS. GFAP hingegen scheint insbesondere als potentieller *in-vivo* Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsschwere bei MSA geeignet zu sein, nicht jedoch bei IPS. Beide Biomarker sollten in einer größeren, unabhängigen Kohorte als neue *in-vivo* Biomarker für Differentialdiagnostik (NfL) und Beurteilung der Krankheitsschwere (GFAP) bei MSA und IPS verfolgt werden.

322

Comparison of induced pluripotent stem cell (iPSC) derived medium spiny neurons from patients with multiple system atrophy (MSA) and healthy controls: an update

Lisa Henkel^{1,2}, Alessio Di Fonzo³, Philip Seibler⁴, Florian Wegner^{1,2}, Günter U. Höglinger^{1,2}

¹Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Deutschland; ²Center for Systems Neuroscience (ZSN), Hannover, Deutschland; ³University of Milan, IRCCS Foundation Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dino Ferrari Center, Neuroscience Section, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy; ⁴University of Luebeck, Institute of Neurogenetics, Luebeck, Deutschland

Background: Multiple system atrophy (MSA) is a rare neurodegenerative disorder of uncertain etiology that is clinically characterized by various combinations of parkinsonism, cerebellar, autonomic, and motor dysfunction. The major clinical variants correlate with the morphologic phenotypes of olivopontocerebellar atrophy (MSA-C) and striatonigral degeneration (MSA-P). α -synuclein inclusions in oligodendroglia are the neuropathologic hallmark of MSA and may even represent a primary pathologic event.

Aims: In this study we aim to establish iPSC lines from MSA patients and matched healthy controls. We subsequently differentiate the iPSCs into striatal medium spiny neurons (MSNs) to compare their morphological and functional properties. We chose striatal medium spiny neurons as our target cell type since they make up the majority of cells in the putamen where α -synuclein strongly accumulates in MSA.

Question: Do the striatal medium spiny neurons generated from MSA patients show any difference regarding their gene expression, morphology and function compared to those generated from healthy controls?

Methods: iPSC from patients with MSA and healthy controls are reprogrammed from human adult fibroblasts using mRNA, which then are differentiated into striatal medium spiny neurons (MSNs), initiated by the generation of embryoid bodies using WNT and double SMAD inhibition.

The striatal neuronal character of mature MSNs is analysed using immunocytochemistry as well as gene expression analysis. The functional integrity of the generated neurons is assessed via single cell patch clamp and calcium imaging.



Results and Conclusion: After 70 days of differentiation a large population of striatal medium spiny neurons (GABA- and CTIP2-positive cells) was generated from iPSC lines of MSA patients (n=3) and matched healthy controls (n=3). Electrophysiological analysis using whole-cell patch-clamp recordings revealed lower frequencies of synaptic activity and spontaneous action potentials in MSA patient-derived neurons than in healthy controls. This hypoexcitability phenotype suggests an early functional deficit in MSA neurons which may be linked to alpha-synuclein pathophysiology.

353

Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen und Apathie

Hendrik Theis¹, Gérard Nisal Bischof², Stéphane Prange², Merle C Hoenig², Kathrin Giehlf², Jochen Hammes², Marc Tittgemeyer³, Lars Timmermann⁴, Gereon R Fink¹, Alexander Drzezga², Carsten Eggers⁴, Thilo van Eimeren^{1,2}
¹Universität zu Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ²Universität zu Köln, Klinik für Nuklearmedizin, Köln, Deutschland; ³Max Planck Institut für Stoffwechselforschung, Köln, Deutschland; ⁴Universität Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Impulskontrollstörungen unter Dopaminersatztherapie sowie Apathie sind typische nicht motorische Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson. Kohortenstudien konnte zeigen, dass Apathie und Impulskontrollstörungen komorbid auftreten (Scott et al. 2020, Neurology). In einem kürzlich veröffentlichten Review wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein hypodopaminerner Zustand im ventralen Striatum für beide Verhaltensextreme verantwortlich sein könnte und die Patienten abhängig vom Dopaminspiegel zwischen den Verhaltensextremen wechseln (Theis et al. 2021, npj Parkinson's Disease).

Ziele: Ziel der Studie ist es, Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen und Apathie mittels demographischer Daten, Verhaltensdaten, anatomischer sowie funktioneller Bildgebung und genetischen Methoden zu identifizieren.

Fragstellung: Lassen sich mittels Verhaltensdaten, Bestimmung des D2- und D3-Polymorphismus, anatomischen sowie funktionellen MRT und ¹⁸F-DOPA-PET Risikofaktoren für die Entstehung von Impulskontrollstörungen und Apathie ermitteln.

Methoden: Von 54 Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson wurden demographische Daten und Verhaltensdaten erhoben. Die Patienten erhielten ein anatomisches MRT und ein resting-state fMRT. Darüber hinaus wurde der D2- und D3-Polymorphismus bestimmt. Ein Teil der Patienten (25) erhielt ein dynamisches ¹⁸F-DOPA-PET. Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten und der genetischen Daten erfolgte in SPSS. Mittels voxel-based morphometry (CAT12) wurde das strukturelle Volumen berechnet. Mittels der DPARSF-Toolbox wurde eine seed-basierte funktionelle Konnektivitätsanalyse durchgeführt. Das DOPA-K_i (Dopaminsynthesekapazität) wurde mit einem Patlak-Plot berechnet. Voxelweise whole-brain Analysen wurden in SPM12 durchgeführt.

Ergebnisse: Impulskontrollstörungen und Apathie waren positiv miteinander korreliert. Patientinnen und Patienten mit Apathie hatten schwerere Impulskontrollstörungen (Fig. 1A, B) als Patientinnen und Patienten ohne Apathie. Alter, biologisches Geschlecht, UPDRS-off, Levodopa-Äquivalenzdosis und Dopaminagonisten-Äquivalenzdosis hatten keinen Einfluss auf die Schwere von Impulskontrollstörungen und Apathie. Der D3-Polymorphismus war assoziiert mit schwereren Impulskontrollstörungen als bei der nicht mutierten Form. Apathie verstärkte den Effekt des D3-Polymorphismus auf die Schwere der Impulskontrollstörungen (Fig. 1C).

Ein geringeres Volumen des ventralen Striatums und des Putamens war assoziiert mit Schwere der Apathie nicht jedoch mit Impulskontrollstörungen (Fig. 2A). Ein funktionelles „Apathienetzwerk“ wurde mittels einer seed-basierten (Putamen) Konnektivitätsanalyse generiert. Das resultierende Netzwerk ähnelte dem Saliency-Network (Fig. 2B).

Die Dopaminsynthesekapazität im ventralen Striatum und im Putamen war negativ korreliert mit der Schwere von Impulskontrollstörungen. Dieser Effekt wurde getrieben durch die Interaktion zwischen Impulskontrollstörungen und Apathie (Fig. 3).

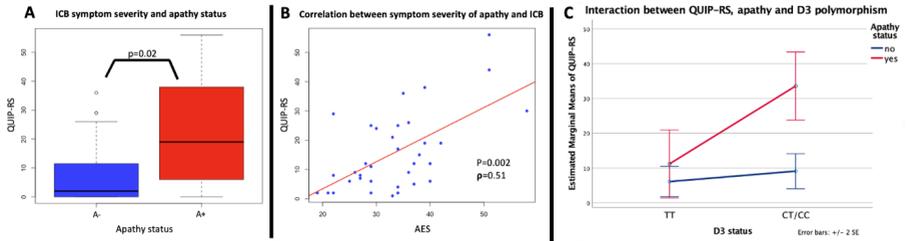


Abbildung 1: A. Mann-Whitney-U-Test bezüglich der Schwere von Impulskontrollstörungen zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Apathie. B: Spearman Korrelation zwischen Impulskontrollstörungen und Apathie. C: Univariate (Impulskontrollstörungen) zweifaktorielle (Apathie, D3-Polymorphismus) Varianzanalyse mit Bootstrap.

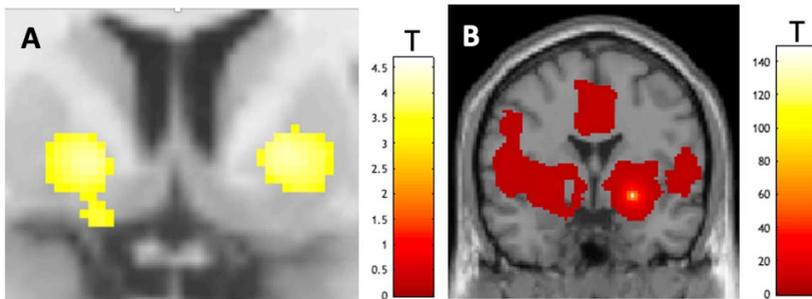


Abbildung 2: A. Voxelweise negative Korrelation zwischen Impulskontrollstörungen und Apathie korrigiert für Impulskontrollstörungen und Depression (illustratorischer Threshold $p < 0.001$ unc.). B. Funktionelles Konnektivitätsnetzwerk (illustratorischer Threshold $p < 0.05$ FWE).

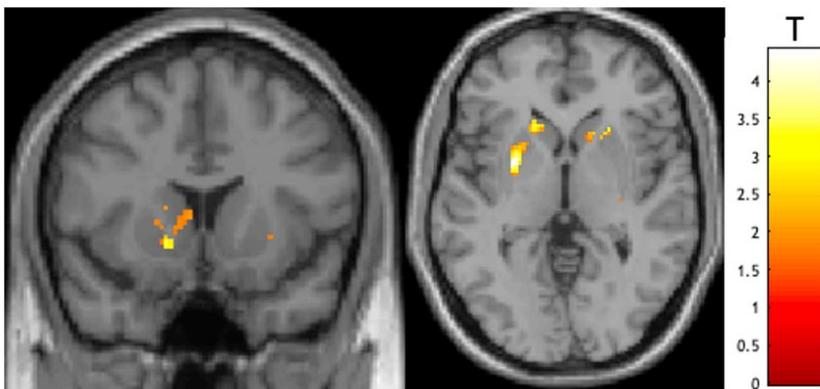


Abbildung 3: Negative Korrelation zwischen Dopaminsynthesekapazität und Impulskontrollstörungen*Apathie (illustratorischer Threshold $p < 0.05$ unc.)



Schlussfolgerungen: Es erscheint sinnvoll, Patientinnen und Patienten vor dem Beginn einer Dopaminersatztherapie auf Anzeichen von Apathie zu untersuchen, da Apathie und Impulskontrollstörungen positiv miteinander korreliert waren. Ein D3-Polymorphismus zusammen mit Apathie erhöht deutlich das Risiko für schwere Impulskontrollstörungen. Als weitere Risikofaktoren können eine Atrophie sowie eine reduzierte Dopaminsynthesekapazität im Bereich des ventralen Striatums sowie des Putamens angesehen werden. Eine Implementierung eines solchen Screenings in der Zukunft könnte relativ unproblematisch umgesetzt werden, da viele Patientinnen und Patienten zur Diagnosesicherung ein anatomisches MRT sowie eine nuklearmedizinische Bildgebung des präsynaptischen dopaminergen Systems (häufig DAT-SPECT) erhalten.

358

Aggregation pathologischer Proteinstrukturen isoliert aus iRBD-Serum

Annika Kluge¹, Jan-Lukas de Zeeuw², Daniela Berg¹, Dieter Kunz²

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; ²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Physiologie und St. Hedwig-Krankenhaus, Schlafforschung und Chronobiologie, Klinik für Schlaf- und Chronomedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Prodromalphase der Parkinsonerkrankung ist durch eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome gekennzeichnet und kann der motorischen Manifestation der Erkrankung um Jahrzehnte vorausgehen. Zu den wichtigsten klinischen Prodromalmarkern zählt die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD), da mehr als 80 % der Betroffenen im späteren Leben eine α -Synucleinopathie entwickeln. iRBD-Patienten und -Patientinnen sind daher eine beliebte Zielgruppe zur Erforschung zugrundeliegender Pathologien.

Bei Diagnosestellung der Parkinsonerkrankung sind bereits bis zu 80 % dopaminergener Neurone durch Bildung toxischer Proteinaggregate untergegangen. Hauptbestandteile dieser sog. Lewy-Körperchen sind u. a. Neurofilament, Ubiquitin und das synaptische Protein α -Synuclein, dessen pathologische Form physiologisches, monomeres α -Synuclein dazu anregt, ebenfalls pathologische Proteinstrukturen auszubilden („Seeding“-Effekt, Prionen-artige Ausbreitung).

Ziele: Nachweis von an der Lewy-Körperchen-Bildung beteiligter Proteine in neuronalen Vesikeln (NVs) isoliert aus dem Blutserum von iRBD-Patienten und -Patientinnen sowie die Identifizierung möglicher „Seeding“-Kapazitäten isolierter pathologischer Proteinstrukturen aus den iRBD-NVs.

Fragestellung: Lassen sich an der Lewy-Körperchen-Bildung beteiligte Proteine in NVs nachweisen und gibt es Expressionsunterschiede dieser Proteine zwischen iRBD-NVs und Kontroll-NVs? Kann pathologisches α -Synuclein in den iRBD-NVs nachgewiesen werden und ist dieses amplifizierbar?

Methoden: Nach NV-Isolierung aus dem Blutserum von iRBD-Patienten und -Patientinnen und Kontrollprobanden erfolgten Immunoblot-Verfahren zur Detektion gegebenenfalls enthaltener Lewy-Körperchen-Bestandteile. In einem weiteren Schritt wurde durch den Einsatz eines adaptierten α -Synuclein-Amplifizierungs-Protokolls die „Seeding“-Kapazität der iRBD-NVs und Kontroll-NVs gemessen. Anschließend konnten die Seeding-Endprodukte durch Immunoblot-Verfahren untersucht werden.

Ergebnisse: Die erfolgreiche Isolierung der NVs aus dem Blutserum untersuchter iRBD-Patienten und -Patientinnen und Kontrollindividuen konnte durch Elektronenmikroskopie und Immunoblot-Verfahren bestätigt werden. Das Vorliegen von an der Lewy-Pathologie beteiligter Proteine, wie α -Synuclein, Neurofilament oder Ubiquitin, konnte sowohl bei der iRBD-Kohorte als auch bei der Kontrollkohorte bestätigt werden.

Dennoch konnte kein signifikant erhöhter Proteinnachweis im Vergleich zur untersuchten Kontrollgruppe ermittelt werden. Durch den Einsatz des „Seeding“-Assays gelang bei einem Teil der untersuchten iRBD-Patienten und -Patientinnen der Nachweis ansteigender Fluoreszenz-Signale. Die Kontroll-NVs zeigten keinen „Seeding“-Effekt.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Möglichkeit der Vervielfältigung pathologischer Proteinstrukturen aus neuronalen Vesikeln von iRBD-Patienten und -Patientinnen und verdeutlichen hierdurch bereits vor der klinischen Entwicklung von Synucleinopathie-typischen Symptomen das Vorliegen pathologischer α -Synucleinformen.

360

Metabolomics of human iPSC-derived small molecule neuronal precursor cells from Parkinson patients with a GBA-mutation

Stephan Greten¹, Thomas Gschwendtberger², Lisa Henkel², Heike Bähre², Michela Deleidi³, Wolfgang Wurst⁴, Günter Höglinger², Martin Klitz², Florian Wegner²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Tübingen, Deutschland; ⁴Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), München, Deutschland

Background: The diagnosis of a parkinsonian syndrome mainly relies on clinical examination. The clinical manifestation usually lags behind the advanced neuropathological changes. For this reason, around half of the dopaminergic neurons have already been lost at this particular time. Metabolomics is an emerging method to investigate changes of numerous metabolites in a given sample and provides an opportunity for detecting potential early disease biomarkers.

Preliminary studies in small molecule neural precursor cells (smNPCs) and dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells (iPSC) of patients with a sporadic Parkinson's disease and patients with a PARK2-mutation revealed an altered energy metabolism. So far, there are no investigations of the metabolome in human iPSC-derived smNPCs from Parkinson patients with a mutation in the glucocerebrosidase (GBA) gene.

Goal: We aim to investigate the metabolism of smNPCs derived from human iPSC of two patients with a GBA-mutation and two gene corrected cell lines.

Questions: Does the metabolome, especially the energy metabolism, of human iPSC-derived smNPCs from two patients with a GBA-mutation differ from the two gene corrected cell lines?

Methods: Human iPSCs of two different Parkinson patients with a GBA-mutation and their gene corrected cell lines were cultured on hESC-qualified Matrigel-coated plates and maintained in mTeSR medium. For the generation of smNPCs, colonies were detached using Accutase, collected by sedimentation and resuspended in mTeSR medium supplemented with the small molecules SB-431542, dorsomorphin, CHIR and purmorphamin (PMA). On day 2 medium was replaced by N2B27 medium containing the identical small molecules. Dorsomorphin and SB-431542 were withdrawn on day 4 and Ascorbic Acid (AA) was added to the medium.

From day 6 the so formed embryoid bodies were plated on Matrigel-coated plates and maintained in N2B27 medium with CHIR, PMA and AA with a regular medium change every second day. Cell colonies were split 1:8-1:10 using Accutase at a confluence >70% (typically every 4-5 days).

Results: To determine the efficiency of differentiation, smNPCs were immunostained against the neuronal markers SOX1, SOX2, NESTIN and PAX6. Targeted metabolomics of smNPCs were performed after 30 (low-passage) and 60 splits (high-passage) using the Absolute/DQ™ p180 Kit (Biacrates Life Sciences AG). Moreover, metabolites from the tricarboxylic acid (TCA) cycle were specifically analyzed.

Schlussfolgerungen: Parkinson patient-derived iPSC are suitable human in vitro models for detailed metabolomic analyses to establish novel diagnostic biomarkers.



362

Telerehabilitation bei Parkinson: Einfluss auf häusliches Aktivitätsniveau und Lebensqualität nach stationärer Behandlung

Thorsten Süß¹, Michael John², Nadine Külzow³, Marie-Lea Michels⁴, Georg Ebersbach¹

¹Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson, Beelitz-Heilstätten, Deutschland; ²Fraunhofer-Institut für Offene Kommunikationssysteme FOKUS, Berlin, Deutschland; ³Kliniken-Beelitz GmbH, Beelitz-Heilstätten, Deutschland; ⁴MSB Medical School Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Übungstherapien und körperliche Aktivität wirken sich beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) positiv auf motorische und nicht-motorische Symptome aus. Die multimodale Komplexbehandlung ist eine Möglichkeit zur Aktivierung der Betroffenen im stationären Setting, häufig ist jedoch die für einen nachhaltigen Effekt erforderliche ambulante Fortsetzung des Übungsprogramms nicht gegeben. Gründe hierfür sind u. a. fehlender Zugang zu spezialisierten Therapeuten sowie krankheitsbedingte Verminderung von Antrieb, Eigeninitiative und Motivation.

Fragestellung: Führt eine teletherapeutische Weiterbehandlung nach stationärer Parkinson-Komplexbehandlung zu einer Steigerung der eigenständigen körperlichen Aktivität und zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei Menschen mit IPS?

Methoden: Studienteilnehmer wurden aus Patienten und Patientinnen des Parkinsonszentrums Beelitz-Heilstätten mit der Diagnose eines IPS rekrutiert. Im Rahmen eines Modellprojektes konnten Versicherte der AOK Nordost an einer teletherapeutischen Intervention teilnehmen, welche aus zehn 45-minütigen Therapieeinheiten in Form einer Videokonferenz mit den aus dem stationären Aufenthalt bekannten Therapeuten und Therapeutinnen (aus der Physio-, Ergo-, Musik- und Psychotherapie sowie Logopädie) bestand. Die erforderliche Hardware wurde den Patienten und Patientinnen leihweise zur Verfügung gestellt. Versicherte anderer Kostenträger konnten als Kontrollgruppe an der Untersuchung teilnehmen. Alle Studienteilnehmer wurden bei Studieneinschluss sowie drei Monate später zu Aktivitäten des täglichen Lebens, zu sportlicher Aktivität sowie zur Zufriedenheit mit den teletherapeutischen Therapiemaßnahmen befragt. Neben dem Longitudinal Aging Physical Activity Questionnaire (LAPAQ) und Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) wurden selbst entwickelte Instrumente zu Befragung eingesetzt. Die Untersuchung war eine Kooperation zwischen der AOK Nordost, Fraunhofer FOKUS und dem Parkinsonszentrum Beelitz-Heilstätten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 48 Teilnehmer (24 Teletherapie-Gruppe, 24 Kontroll-Gruppe) rekrutiert, wobei drei Teilnehmer der Teletherapiegruppe die Studienteilnahme vor Beginn der Intervention beendeten. Die Daten von 45 Teilnehmern gingen in die Analyse ein. Die Teilnehmer waren im Mittel 62,3 Jahre alt (SD 6,7), 28 (62,2 %) waren männlich. Bei Studieneinschluss lag der mittlere UPDRS-III bei 18,3 Punkten (SD 0,55), das Hoehn & Yahr Stadium betrug im Median 2 (Spannweite 2-4) und die L-Dopa Äquivalenzdosis lag bei 947,1 mg (SD 400,4). Unterschiede zwischen Teletherapie- und Kontrollgruppe waren statistisch nicht signifikant.

Teilnehmer der Teletherapiegruppe berichteten in der Follow-up Befragung signifikant häufiger als Teilnehmer der Kontrollgruppe über eine Verbesserung sowohl des allgemeinen Gesundheitszustandes als auch der aktuellen Situation in Bezug auf die Parkinson-Symptomatik. Die Zufriedenheit mit der Intervention (95 % „sehr zufrieden“ oder „zufrieden“) und der technischen Umsetzung (81 % „sehr zufrieden“ oder „zufrieden“) war für alle Teilnehmer der Teletherapiegruppe sehr hoch, 86 % der Teilnehmer dieser Gruppe berichtete über eine vermehrte eigenständige körperliche Aktivität im Zeitraum der Intervention.

Die körperliche Aktivität gemessen an einem Summscore aus Daten des LAPAQ stieg für die Teletherapiegruppe zwischen Baseline und Follow-up Befragung numerisch deutlich an, während die Werte der Kontrollgruppe kaum verändert waren. Die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant. Die Lebensqualität gemessen am PDQ-39 Summscore zeigte sich zwischen Studiengruppen und Befragungszeitpunkten nicht relevant verändert.

Schlussfolgerungen: Teletherapeutische Interventionen sind bei Menschen mit Parkinson umsetzbar, werden von den Betroffenen positiv aufgenommen und können zu einer Verbesserung der eigenständigen körperlichen Aktivität beitragen. Relevante Einflüsse auf die Lebensqualität gemessen am PDQ-39 wurden in dieser Pilotstudie mit kleiner Teilnehmerzahl im Beobachtungszeitraum von drei Monaten nicht festgestellt.

Versorgungsrealität von Patienten und Patientinnen mit Schlaganfallassoziierter spastischer Bewegungsstörung

Florian Rakers¹, Farsin Hamzei², David Weise³, Marco Alibone⁴, Albrecht Günther¹

¹Universitätsklinikum Jena, Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²Moritz Klinik GmbH & Co. KG, Neurologie, Bad Klosterlausnitz, Deutschland; ³Asklepios Fachklinikum Stadtroda, Neurologie, Schmerztherapie und Schlafmedizin, Stadtroda, Deutschland; ⁴InGef - Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Schlaganfallassozierte spastische Bewegungsstörung (SMD) führt aufgrund neurologischen Funktionsbeeinträchtigungen zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität. Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Therapie des spastischen Syndroms empfiehlt - neben regelmäßiger Physiotherapie - eine regelmäßige medikamentöse Therapie mit Botulinumtoxin und ggf. orale antispastische Medikamente. Obwohl umfangreiche Empfehlungen zur rationalen Therapie der SMD vorliegen, ist die Versorgungsrealität der betroffenen Patienten und Patientinnen weitestgehend unklar. Erhebungen unter Allgemeinmediziner und Allgemeinmedizinerinnen deuten darauf hin, dass die Leitlinienempfehlungen nur für eine geringe Anzahl der SMD-Patienten und -Patientinnen umgesetzt werden (Potempa, MVF, 03/2019).

Ziele: Analyse der medikamentösen und nicht-medikamentösen Versorgungssituation von SMD-Patienten und Patientinnen in Deutschland anhand von anonymisierten Krankenkassenabrechnungsdaten der Jahre 2015-2019.

Fragestellung: Wie hoch ist die Inzidenz sowie geschlechter- bzw. altersspezifische Verteilung der SMD nach einem Schlaganfall? Wann wird nach einem Schlaganfall die SMD-Diagnose durch welche Fachärzte und Fachärztinnen gestellt? Welche krankheitsspezifischen Arznei- und Heilmittelverordnungen (inkl. definierten Arzneimittel-Tagesdosen) werden zur Behandlung der SMD ambulant verordnet?

Methoden: Zweiteilige Analyse der Forschungsdatenbank der InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH, welche vollständig anonymisierte, longitudinale Datensätze von ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten enthält. Modul A: Querschnittsanalyse zur Bestimmung der SMD-Inzidenz in der Gruppe der inzidenten Schlaganfallpatienten und -Patientinnen in den Analysejahren 2015-2019 mit einem diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum von zwei Kalenderjahren und einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Modul B: Longitudinale Kohortenstudie der Analysejahre 2015-2019 zur Bestimmung der medikamentösen und nicht-medikamentösen Versorgungssituation von SMD-Patienten und -Patientinnen in den zwei Folgejahren nach SMD-Diagnose. SMD-Patienten und -Patientinnen wurden überwiegend anhand der ICD-10 G81.1/9 und G82.1/4 (spastische Hemi-/Para-/Tetraparese) nach einem im Krankenhaus diagnostizierten Schlaganfall (ICD-10: I60/61/63/64) identifiziert.

Ergebnisse: (teilweise vorläufig) In den Jahren 2015-2019 betrug die Inzidenz der SMD 31 pro 100 in der Gesamtpopulation der identifizierten Schlaganfallpatienten und -Patientinnen. Ein geschlechts- oder altersspezifischer Unterschied bestand im Wesentlichen nicht. Die Diagnose einer SMD wurde bei 62,4 % der Patienten und Patientinnen im gleichen Quartal der inzidenten Schlaganfalldiagnose gestellt, bei 27,3 % im darauffolgenden Quartal, bei 10,3 % später. Die Erst-diagnose SMD wurde zu 51 % von Allgemeinmediziner und Allgemeinmedizinerinnen, zu 43 % im stationären Bereich, zu 10 % bei Neurologen und Neurologinnen, zu 10 % bei anderen Fachärzten und Fachärztinnen gestellt. 46 % der SMD-Patienten und -Patientinnen erhielten in den zwei Jahren nach SMD-Diagnose mindestens drei Heilmittelverordnungen für eine Physiotherapiebehandlung wobei es deutliche Unterschiede zwischen den individuellen Verordnungshäufigkeiten gab (25 %-Quartil: n=5; Median n=8; 75 %-Quartil: n=13).

In den zwei Jahren nach SMD-Diagnose erhielten 0,8 % der Patienten und Patientinnen mindestens einmalig Botulinumtoxin, 9 % orale Antispastika und 35 % Antidepressiva. Die definierten Tagesdosen für orale Antispastika betragen im Median n=80 (25 %-Quartil: n=20; 75 %-Quartil: n=332) und für Antidepressiva n=290 (25 %-Quartil: n=100; 75 %-Quartil: n=600).

Schlussfolgerungen: Erstmals konnte anhand einer umfangreichen Analyse von Krankenkassenabrechnungsdaten eine deutliche Unter- bzw. Fehlversorgung von SMD-Patienten und -Patientinnen in Deutschland nachgewiesen werden. Die SMD-Diagnose wird überwiegend von Allgemeinmediziner und Allgemeinmedizinerinnen sowie im stationären



Bereich gestellt. Die Leitlinienempfehlungen zur regelmäßigen Physiotherapie werden nur bei einem geringen Teil der SMD-Patienten und -Patientinnen umgesetzt. Die hohe Rate der SMD-Patienten und -Patientinnen mit einer oralen antispastischen Medikation weist im Vergleich zur deutlich niedrigeren Rate der Verordnungen für Botulinumtoxin auf eine medikamentöse Fehlversorgung hin. Zur Überwindung des Versorgungsdefizits sollte die Transition der SMD-Patienten und -Patientinnen vom stationären/rehabilitativen in den ambulanten Bereich verbessert, Schlaganfallpatienten und -Patientinnen konsequenter durch Neurologen und Neurologinnen weiterbetreut und vor allem Allgemeinmediziner und Allgemeinmedizinerinnen und Physiotherapeuten und Physiotherapeutinnen für die leitliniengerechte SMD-Therapie sensibilisiert werden. Klinische Transitionsstudien sind dringend notwendig, um eine leitliniengerechte Versorgung sektorenübergreifend umzusetzen

404

Cerebelläre Atrophie bei spinocerebellärer Ataxie Typ 6 (SCA6)

Berkan Serdal Can Koyak^{1,2}, David Kügler¹, Martin Reuter^{1,3,4}, Thomas Klockgether^{1,2}, Jennifer Faber^{1,2}

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; ²UKB Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Bonn, Deutschland; ³A. A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Boston, United States; ⁴Harvard Medical School, Department of Radiology, Boston, United States

Hintergrund: Spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mit einer progressiven zerebellären Ataxie einhergeht und sich meist in der fünften bis sechsten Lebensdekade manifestiert. Die Krankheit wird durch pathologisch verlängerte CAG-Triplets im CACNA1A-Gen hervorgerufen, das die $\alpha 1A$ -Subunit des spannungsabhängigen Kalziumkanals vom P/Q-Typ kodiert. Obwohl derzeit keine kausalen therapeutischen Ansätze für spinocerebelläre Ataxien zur Verfügung stehen, könnte sich dies in naher Zukunft anhand des besseren Verständnisses der Pathogenese und der Einführung neuer Behandlungsmethoden im Bereich der Gentherapie wie Antisense-Oligonukleotide ändern. Entsprechend kommt der Erforschung von Biomarkern, die das Fortschreiten der Krankheit abbilden, eine entscheidende Bedeutung zu. Die Neuropathologie der SCA6 ist nahezu ausschließlich auf das Kleinhirn beschränkt. Volumetrische Bestimmungen des Kleinhirns stellen daher einen wesentlichen bildgebenden Biomarker für die SCA6 dar.

Ziel: Darstellung der topographischen Verteilung von Kleinhirnatrophie bei SCA6 mittels Volumetrie im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Korrelation der Neurodegeneration mit Krankheitsdauer und -schwere

Fragestellung: Wo zeigen sich Volumenminderungen innerhalb des Kleinhirns bei SCA6 im Vergleich zu gesunden Kontrollen? Korreliert die Kleinhirnatrophie mit der Krankheitsdauer und dem Schweregrad der Ataxie?

Methoden: Untersucht wurden T1-gewichtete Magnetresonanztomographische Untersuchungen (T1w MRT) von 19 SCA6 Mutationsträgern sowie 230 gesunden Kontrollen im gleichen Altersspektrum. (Abb.1) Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, der Baseline-Daten einer prospektiven, longitudinalen Studie. Der Schweregrad der Ataxie wurde durch den SARA-Score (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) bewertet. Für die Subsegmentierung des Kleinhirns verwendeten wir die hausintern neu entwickelte Software CerebNet.

Um die interpersonelle Variabilität in Bezug auf das Hirnvolumen zu berücksichtigen, wurde anstelle der reinen Volumina der jeweiligen Lobuli, deren Verhältnis zum Gesamthirnvolumen (estimated total intracranial volume, eTIV) betrachtet (normVol = Vol / TIV). Neben den Lobuli (I-IV, V, VI, Crus I, Crus II, VIIb, VIIIa, VIIIb, IX, X, Vermis) wurden zudem auch aggregierte Volumina betrachtet (anteriorer, posterior inferiorer und superiorer Lobus, gesamter Kleinhirnkortex) sowie die weiße Substanz. In einem gemischten linearen Modell mit Alter und Geschlecht als Kovariate sowie Gruppe (SCA6 vs. HC) als fixer Faktor erfolgte der Gruppenvergleich. Eine Korrektur für multiples Testen erfolgte mit Bonferroni. P-Werte < 0,001 wurden als signifikant betrachtet. Für die Korrelation mit Ataxie-Schwere (SARA) und Krankheitsdauer berichten wir R².

Ergebnisse: Es zeigt sich eine signifikante Atrophie aller Lobuli sowie der weißen Substanz des Kleinhirns im Vergleich zu gesunden Kontrollen. (Abb.2). Die zerebelläre Atrophie wies insgesamt eine stärkere negative Korrelation mit der Ataxie-Schwere (SARA) auf als die Krankheitsdauer (R^2 mit SARA 0,406-0,684 (mittlerer bis starker Effekt) vs. R^2 mit Krankheitsdauer 0,007-0,231 (schwacher Effekt)) (Abb.3a & 3b).

| | N | Männer [%] | Alter [Mittelwert (SD), min, max] | Alter bei Symptombeginn [Mittelwert (SD)] | Krankheitsdauer in Jahren [Mittelwert (SD)] | CAG Wiederholung längeres Allel [Mittelwert (SD)] | SARA [Mittelwert (SD)] |
|-------------------------|-----|------------|-----------------------------------|---|---|---|------------------------|
| SCA6 | 19 | 12 | 62,90 (9,50) Min 46, max 76 | 58,50 (8,65) | 7,57 (5,33) | 21,6 (0,55) | 10,21 (6,76) |
| Gesunde Kontrollen (HC) | 230 | 100 | 65,78 (6,51) Min 45, max 76 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |

Abb. 1 Deskriptive Statistik der Studienpopulation

| Volumen | p-Wert* |
|----------------|---------|
| Lobuli I-IV | 0.0001 |
| Lobulus V | 0.0001 |
| Lobulus VI | 0.0001 |
| Crus I | 0.0001 |
| Crus II | 0.0001 |
| Lobulus VIIb | 0.0001 |
| Lobulus VIIIa | 0.0001 |
| Lobulus VIIIb | 0.0001 |
| Lobulus IX | 0.0001 |
| Lobulus X | 0.0001 |
| Vermis | 0.0001 |
| Zerebelläre WM | 0.0001 |
| Zerebelläre GM | 0.0001 |

Abb.2 - Gruppenvergleich

Kovarianten: Alter, Geschlecht

WM: weiße Substanz, GM: graue Substanz

* Korrektur nach Bonferroni

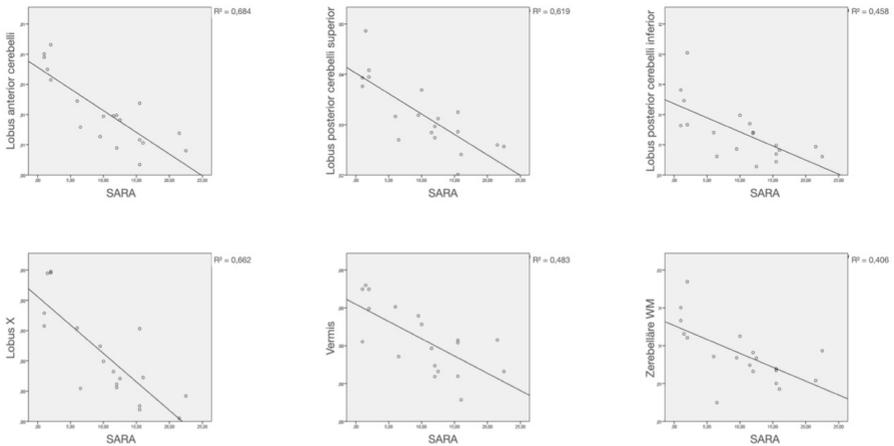


Abb. 3a - Volumen vs. Ataxie-Schwere (SARA)

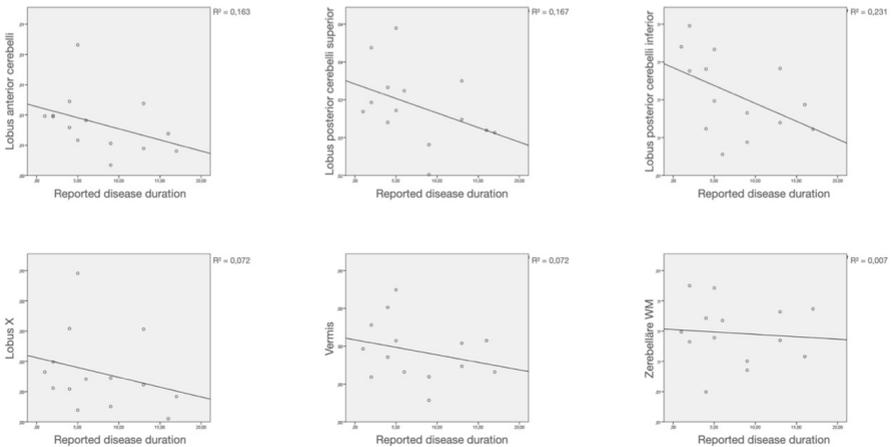


Abb. 3b - Volumen vs. Krankheitsdauer

Schlussfolgerungen: Die Atrophie des Kleinhirns betrifft die gesamt graue und weiße Substanz des Kleinhirns. Das Ausmaß der zerebellären Atrophie bei SCA6 korreliert stärker mit der Ataxie-Schwere (SARA) als die Krankheitsdauer. Die zerebellären Volumina sind entsprechend eng mit dem klinischen Phänotyp verknüpft. Longitudinale Daten werden helfen, die Nutzbarkeit zerebellärer Volumina als Progressionsmarker besser einzuschätzen.

Enzymatisch bestätigte Sialidose Typ I bei compound-heterozygoten erstmalig beschriebenen NEU1-Mutationen: Charakteristischer Aktionsmyklonus mit Ataxie (Videopräsentation)

Hannah Wurm¹, Sabine Hoffjan², Natalie Deininger³, Tobias Haack³, Ruth Schneider¹, Christiane Schneider-Gold¹, Ralf Gold¹, Huu Phuc Nguyen², Ilya Ayzenberg¹

¹St. Josef-Hospital, Abteilung für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²Abteilung für Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ³Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die Sialidose ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit mit einer Prävalenz von 1/5.000.000-1/1.500.000. Durch eine Mutation im N-Acetyl-Neuraminidase-1 (NEU1) Gen kommt es zu einer Defizienz der Neuraminidase und so zu einer Akkumulation von Sialyloligosacchariden. Der hier beschriebene Typ I ist die mildere normomorphe Variante mit Erkrankungsbeginn in der zweiten Dekade. Als 'red flags' für die Diagnose dienen ein kirschroter Makulafleck, Aktionsmyoklonien, Ataxie und epileptische Anfälle. Eine kurative Therapie besteht nicht, symptomatisch werden unter anderem Antikonvulsiva eingesetzt.

Ziele: Präsentation einer atypischen inkompletten Sialidose-I Manifestation bei zwei neuen compound-heterozygoten NEU1 Missense-Mutationen und bestätigtem Neuraminidase-Mangel (Videomaterial vorhanden).

Diagnostik: Neben der ausführlichen klinischen und laborchemischen Abklärung erfolgte eine Exom-Sequenzierung bei negativer humangenetischer Standarddiagnostik sowie die Bestimmung der Neuraminidase-Aktivität in kultivierten Fibroblasten und der Urinexkretion von Sialyloligosacchariden.

Fallvorstellung: Bei einem Patienten mit kongenitalem Fixationsnystagmus fielen im Alter von 17 Jahren erstmals Koordinationsstörungen, insbesondere eine Gangunsicherheit auf. Klinisch zeigten sich eine Feinmotorikstörung, eine milde Extremitäten- und Gangataxie (erschwerter Gangproben waren nicht durchführbar). Liquor- und laborchemisch bestanden unauffällige Befunde inklusive negativer antineuronaler Antikörper.

In der Familienanamnese ergab sich eine Multiple Sklerose bei einer Großmutter und eine nicht abgeklärte „ausgeprägte Schreckreaktion“ beim Vater des Patienten. Eine Paneluntersuchung hinsichtlich einer spinocerebellären Ataxie bzw. einer spastischen Paraplegie verblieb negativ.

Im MRT des Schädels kam eine moderate Kleinhirnatrophie zur Darstellung. Im Verlauf klagte der Patient über häufige Sturzereignisse, einschließende Überbewegungen und „bewegungsabhängige Zuckungen“ in Armen und Beinen sowie eine leichte Dysarthrie. Bei zudem Nachweis einer Läsion am Seitenventrikelhinterhorn und einer unspezifischen Läsion im Frontallappen, pathologischen visuell und motorisch evozierten Potentialen und progredienter Klinik erfolgten Therapieversuche mit Cortison, die eine nur kurzfristige Symptomlinderung erbrachten.

Bei wiederholte unauffälligen Liquorbefunden und fehlender zeitlicher und räumlicher Dissemination konnte die Diagnose einer progredienten Multiplen Sklerose nicht bestätigt werden.

Im Rahmen einer Exomanalyse gelang der Nachweis zweier neuer compound-heterozygoter Missense-Mutationen im NEU1-Gen (Arg112Gln; Arg214His). Die Diagnose der Sialidose sowie die klinische Relevanz der o.g. Mutationen konnte mittels Kultivierung von Fibroblasten bei einer Neuraminidase-Aktivität von 0mU/mg (Referenz 0,55-3,10) enzymatisch eindeutig bestätigt werden.

Die ergänzte Fundoskopie zeigte keinen kirschroten Makulafleck, der Patient hatte keine epileptischen Anfälle und keine kognitiven Störungen. Im EMG ließ sich ein Reflexmyklonus und klinisch ein charakteristischer Aktionsmyklonus (s. Videopräsentation) darstellen. Trotz einer deutlichen körperlichen Beeinträchtigung ist der aktuell 29-jährige Patient weiter als wissenschaftlicher Mitarbeiter aktiv.

Therapieversuche mit Topiramate, Levetiracetam, Piracetam, Fampyra, Baclofen, Sativex, Rivotril sowie Primidon verblieben leider ohne längerfristigen Effekt. Ein Therapieversuch mit Perampnol wird aktuell gestartet und zum Kongress berichtet.



Schlussfolgerungen: Hier erstmalig beschriebene compound-heterozygote *NEU1* Missense-Mutationen führen zu einem in der Fibroblasten-Kultur nachweisbaren ausgeprägten Neuraminidase-Mangel. Trotz atypischer klinischer Präsentation ohne kirschroten Makulafleck und epileptische Anfälle soll die Kombination aus einem charakteristischen Aktionsmyoklonus und zerebellärer Ataxie als wichtige „red flags“ der Sialidose differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

470

Nerve conduction studies in patients with PD, MSA and PSP

Antonia Bieber¹, Katharina Müller¹, Saskia Kools¹, Lovis Hilker¹, Lea Ebner¹, Andrés Kirchgässler¹, Rachel Rohmann¹, Teresa Klein¹, Louisa Ortmann¹, Louisa Basner¹, Eva Kühn¹, Paulina Averdunk¹, Fynn Schmitz¹, Yesim Bulut¹, Sophie Huckemann¹, Leonard Scholz¹, Anna Lena Fisse¹, Thomas Grüter¹, Jeremias Motte¹, Eun-Hae Kwon¹, Christiane Schneider-Gold¹, Ralf Gold¹, Lars Tönges¹, Kalliopi Pitarokoil¹
¹St. Josef-Hospital (Ruhr-Universität Bochum), Bochum, Deutschland

Background: Several studies have shown a coincidence of idiopathic Parkinson's Disease (PD) and peripheral axonal neuropathy (PNP). Furthermore, patients with atypical parkinsonian syndromes such as multiple system atrophy (MSA) or progressive supranuclear palsy (PSP) have also been shown to present a higher prevalence of polyneuropathy, but a comparison between the parkinsonian syndromes is missing.

Objectives: To evaluate the prevalence of polyneuropathy in patients with MSA, PSP and PD and to identify possible differences concerning the severity of PNP.

Methods: We performed nerve conduction studies on peripheral nerves of patients diagnosed with PD, MSA and PSP. Other causes of PNP were excluded prior to study recruitment. The examination consisted of motor studies of the tibial, fibular, ulnar and median nerves and sensory studies of the median, fibular, ulnar and sural nerves (cut-off values defined by Stöhr et al., 2014). 83 PD patients diagnosed ≥ 50 years (f:m 34:49, mean age 69.02 ± 8.41 years, mean disease duration 5.87 ± 5.08 years), 29 MSA patients (f:m 11:18, mean age 69.17 ± 10.06 years, mean disease duration 3.07 ± 2.83 years), 17 PSP patients (f:m 9:8, mean age 70.18 ± 7.6 years, mean disease duration 2.76 ± 3.01 years) and 14 PD patients diagnosed < 50 years (f:m 6:8, mean age 53.36 ± 4.55 years, mean disease duration 7.29 ± 4.86 years) were included. A mild peripheral nerve impairment was defined as a reduction of sensory nerve action potential (SNAP) of the sural nerve and a severe PNP as an axonal involvement of nerves of the upper extremities as well as sensory and motor nerves of the lower extremities.

Results: 59.04 % of PD patients diagnosed ≥ 50 years, 62.07 % of MSA patients, 47.06 % of PSP patients and 35.71 % of PD patients diagnosed < 50 years showed at least a mild peripheral nerve impairment, whereas 21.69 % of PD patients diagnosed ≥ 50 years, 44.83 % of MSA patients, 17.65 % of PSP patients and none of the PD patients diagnosed < 50 years showed a severe PNP. Patients with MSA suffered from a more severe PNP than patients with PSP or PD diagnosed ≥ 50 years as they showed lower SNAP and compound muscle action potential (CMAP) amplitudes: CMAP tibial nerve 6.47 ± 4.53 mV (n=52) MSA, 9.35 ± 5.38 mV (n=31) PSP, $p=0.0108$; SNAP median sensory nerve 7.68 ± 5.06 μ V (n=107) PD diagnosed ≥ 50 years, 5.93 ± 3.08 μ V (n=44) MSA, $p=0.0344$.

However, the disease duration of PD patients diagnosed ≥ 50 years was longer than those of patients with MSA ($p=0.0058$) and PSP ($p=0.0168$). PD patients diagnosed < 50 years displayed highest amplitudes concerning the tibial nerve (CMAP 10.85 ± 4.04 mV (n=23) PD diagnosed < 50 years, 7.66 ± 4.72 mV (n=147) PD diagnosed ≥ 50 years, $p=0.0025$) and were younger than PD patients diagnosed ≥ 50 years at the time of our examination ($p<0.0001$).

Conclusion: Our findings show a high prevalence of PNP mostly in patients with MSA and PD with a more severe PNP for MSA patients despite shorter disease duration, probably depicting rapid systemic disease progression. PD patients diagnosed < 50 years display less signs of PNP at a younger age with a disease duration similar to PD patients diagnosed ≥ 50 years.

Update on the ADOPTION study: Randomised, prospective, open-label exploratory trial of Opicapone in parkinson's disease

Joaquim Ferreira¹, Werner Poewe², Olivier Rascol³, Fabrizio Stocchi⁴, Angelo Antonini⁵, Raquel Costa⁶, Diogo Magalhães^{6,7}, Jose Rocha⁶, Patrício Soares-Da-Silva^{6,7,8}

¹University of Lisbon, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal;

²Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Österreich; ³University of Toulouse, Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, Toulouse, France; ⁴IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy; ⁵University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy; ⁶BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal;

⁷University of Porto, Porto, Portugal; ⁸University of Porto, MedInUP-Center for Drug Discovery and Innovative Medicines, Porto, Portugal

Introduction: Long-term treatment with levodopa (L-dopa) in Parkinson's disease (PD) patients is often complicated by the development of wearing-off symptoms. The catechol-O-methyltransferase inhibitor opicapone (OPC) proved effective in reducing wearing-off symptoms [1,2]. This study aims to evaluate the add-on effect of OPC versus an additional dose of L-dopa/dopa decarboxylase inhibitor (DDCI) to optimise the L-dopa/DDCI regimen as first-line approach to treat wearing-off in PD patients.

Methods: ADOPTION is a prospective, open-label, exploratory study that will recruit patients aged ≥ 30 years with idiopathic PD, who received 3–4 daily oral L-dopa doses (up to 600 mg) and developed signs of wearing-off (< 2 years). Patients will be equally randomised to OPC 50 mg once daily or to an additional dose of 100 mg/25 mg L-dopa/DDCI during a 4-week open-label evaluation period (Figure). Approximately 100 patients from 25 sites in 5 different countries are expected to be recruited.

Results: The primary endpoint is change from baseline in OFF-time. Secondary endpoints include tolerability, functional motor and non-motor assessments (Movement Disorder Society (MDS)-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-Non-Motor Symptoms, Parkinson's Disease Questionnaire-8), and Clinical and Patient Global Impression of Change. The study has been approved in Spain (with 3 study-initiation-visits) and the UK (with 1 study-initiation-visit). Approval in Italy is expected by January 2022 and in Germany in December 2021. The review for approval in Portugal is ongoing.

A

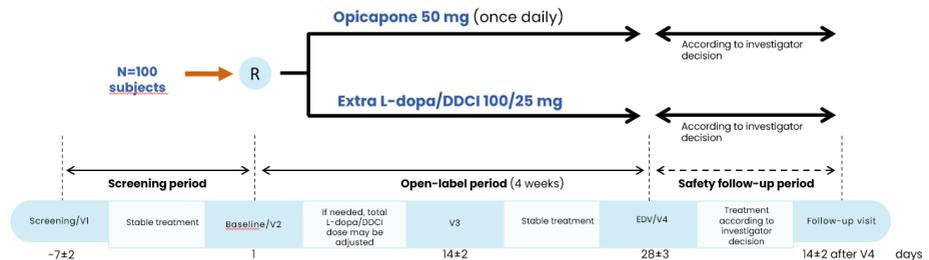


Figure A. Study design.

CGI-C, Clinicians' Global Impression of Change; DDCI, dopa decarboxylase inhibitor; EDV, early discontinuation visit; L-dopa, levodopa; MDS-NMS, Movement Disorder Society-Non-Motor Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQ-8, Parkinson's Disease Questionnaire 8-item; PGI-C, Patients' Global Impression of Change; R, randomisation; V, visit.



B

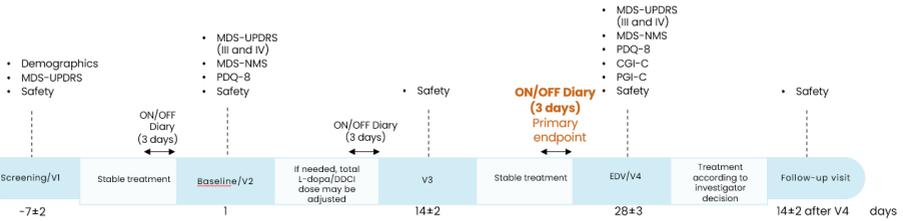


Figure B. Timeline of study assessments.

CGI-C, Clinicians' Global Impression of Change; DDCI, dopa decarboxylase inhibitor; EDV, early discontinuation visit; L-dopa, levodopa; MDS-NMS, Movement Disorder Society-Non-Motor Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQ-8, Parkinson's Disease Questionnaire 8-item; PGI-C, Patients' Global Impression of Change; R, randomisation; V, visit.

Conclusion: This study will evaluate the potential of adjunctive OPC versus an additional dose of L-dopa/DDCI as first-line approach to treat wearing-off in patients with PD.

Supported by Bial.

References:

1. Ferreira et al., Lancet Neurol. 2016;15(2):154-165
2. Lees et al., JAMA Neurol. 2017;74(2):197-206

481

Evolution of brain volumes and serum sNfL levels in sporadic ataxias: longitudinal data from the SPORTAX registry

Demet Önder^{1,2}, Jennifer Faber^{1,2}, Carlo Wilke^{3,4}, David Mengel³, Asadeh Lakghomi⁵, Matthis Synofzik^{3,4}, Thomas Klockgether^{1,2}

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurologie, Bonn, Deutschland; ³Hertie-Institute for Clinical Brain Research and Center of Neurology, Tübingen, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland

Background: Sporadic degenerative ataxias are the most common type of ataxia in adult age. They can be subdivided into two major groups: multiple system atrophy of cerebellar type (MSA-C), which is characterized by the presence of severe autonomic failure, and sporadic adult onset ataxia of unknown etiology (SAOA). Currently, biomarkers that are useful to differentiate MSA-C from SAOA and to monitor disease progression are lacking.

Goal: Our aim was to study the longitudinal course of regional brain volumes measured by MRI and serum neurofilament light chain (sNfL) concentrations in sporadic ataxia patients.

Questions: Do regional brain volumes and sNfL concentrations differentiate between MSA-C and SAOA. How do regional brain volumes and sNfL concentrations develop over time?

Methods: SPORTAX is a European registry of patients with sporadic degenerative ataxia and an age of onset > 40 years. Participants were recruited from ataxia clinics at 14 European centers. Acquired and genetic causes (CAG repeat expansion, RFC1, whole exome sequencing) were excluded, as far as possible. Participants underwent a standardized clinical

assessment including the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA). In subgroups, MRIs using standardized acquisition protocols were performed and blood samples taken. Regional brain volumes were measured using a fully automated segmentation method and normalized to total intracranial volume. sNfL was measured with Simoa. Using mixed-effects models, we analysed changes on a time scale starting with ataxia onset.

Results: The study population comprised 405 subjects (MSA-C: 155, SAOA: 250), who underwent 839 visits. MRIs were available of 69 participants, and sNfL data of 116 participants. At baseline, normalized cerebellar white matter (CWM) (MSA-C: 0.008 ± 0.002 , SAOA: 0.0011 ± 0.003 , $p < 0.0001$) and pons volume (MSA-C: 0.006 ± 0.001 , SAOA: 0.008 ± 0.002 , $p < 0.0001$) were lower in MSA-C compared to SAOA, while sNfL concentrations were higher (MSA-C: 33.2 pg/mL, SAOA: 18.1 pg/mL, $p < 0.001$). Both, CWM and pons volume separated MSA-C from SAOA, each with an AUC of 0.84, while sNfL failed to separate both groups (AUC = 0.22). Mixed-effects modelling of the evolution of disease progression, as measured by SARA, revealed a faster progression in MSA-C (1.76/year) than in SAOA (0.56/year).

Modelling further showed a decrease of CWM and pons volume that was more pronounced in MSA-C (CWM: -0.0005/year, pons: -0.0004/year) than in SAOA (CWM: -0.0003/year, pons: -0.00014/year). sNfL decreased by 1.24 pg/mL in MSA-C, while it slowly increased in SAOA (0.18 pg/mL) per year. Neither regional brain volumes, nor sNfL were predictors of disease progression in MSA-C or SAOA.

Conclusions: CWM volume and pons volume are useful to differentiate MSA-C from SAOA. CWM and pons volumes reflect disease progression in MSA-C. Both may be considered for use as outcome markers in interventional trials. Our finding of high sNfL concentrations in MSA-C at baseline followed by a subsequent decrease suggests a high rate of brain degeneration at ataxia onset, which - although it slows down in the further disease course - drives progression of clinical severity and regional brain atrophy.

494

Early morning dystonia in parkinson's patients receiving Opicapone versus Entacapone: a post-hoc analysis of BIPARK-I

Joaquim Ferreira¹, Werner Poewe², Olivier Rascol³, Fabrizio Stocchi⁴, Angelo Antonini⁵, Jose Rocha⁶

¹University of Lisbon, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal;

²Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Österreich;

³University of Toulouse, Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, Toulouse, France;

⁴IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy;

⁵University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy;

⁶BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal

Introduction: Opicapone (OPC) proved effective for end-of-dose motor fluctuations in patients with Parkinson's disease (PD) in BIPARK-I and II trials [1,2]. This study evaluated the effect of OPC-50 mg versus entacapone (ENT) on Early Morning Dystonia (EMD) using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) IV.35.

Methods: This *post-hoc* analysis analysed UPDRS IV.35 data from BIPARK-I for the OPC-50 mg and ENT groups at baseline and at the end of the double-blind period. The proportion of patients with and without EMD at baseline was evaluated and the odds ratio (OR) of amelioration (for those with EMD) and relative risk (RR) of deterioration (for those without EMD) were analysed using the Fisher's exact test.

Results: Overall, 237 patients (OPC, n=115; ENT, n=122) were included. At baseline, ~24 % of patients in the OPC group versus 31 % in the ENT group presented with EMD. At the end of the double-blind period, 63 % and 17 % of patients reported an amelioration following OPC and ENT treatment, respectively, with a significant OR of 8.5 favouring OPC (95 %CI 2.75–25.19, $p=0.0002$). Similarly, at baseline, ~77 % of OPC-treated and 69 % of ENT-treated patients did not experience EMD. At the end of the double-blind period, 91 % of OPC-treated and 5 % of ENT-treated patients remained EMD-free with a non-significant 0.9 RR of deterioration between treatment arms (95 %CI 0.86–1.04, $p=0.3706$).



Conclusion: OPC-50 mg once-daily was associated with a significant improvement in EMD, with patients on OPC presenting a probability of 8.5-fold to become EMD-free compared with those on entacapone.

Supported by Bial.

References:

1. Ferreira JJ, et al. *Lancet Neurol.* 2016;15:154–65.
2. Lees AJ, et al. *JAMA Neurol.* 2017;74:197–206.

497

Systematic review and network meta-analysis of COMT and MAO-B inhibitors in parkinson's patients with motor fluctuations

Guillermo Castilla¹, Miguel Fonseca¹, Joaquim Ferreira², Jose Rocha¹

¹BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal; ²University of Lisbon, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal

Introduction: Levodopa (L-dopa) is the gold standard treatment for Parkinson's disease (PD). As its long-term use is associated with motor fluctuations (MF), adjuvant treatments such as monoamine oxidase-B (MAO-B) and catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors are administered. This study compared the effects of COMT and MAO-B inhibitors on OFF-time in patients with PD and MF using available literature.

Methods: A systematic review and network meta-analysis were conducted. Trials assessing the treatment of adults with idiopathic PD experiencing MF and/or wearing off with >25 % OFF-time were included. Eligible trials included patients who could not be stabilised on L-dopa combinations and received one of the following add-on medications for ≥4 weeks: opicapone, entacapone, tolcapone, rasagiline or safinamide. Absolute change from baseline in OFF-time was evaluated; Bayesian network meta-analysis was used for continuous analyses.

Results: Overall, 20 trials (N=5659 patients) were included (see table on following page).

| Study | Weeks | Treatment effects | Standard error | Treatment 1 | Treatment 2 | N1 | N2 | Data |
|-----------------------|-------|-------------------|----------------|------------------|------------------|-----|-----|----------|
| Zhang et al, 2013 | 12 | -1.06 | 0.21276 | Rasagiline 1mg | Placebo | 108 | 111 | Original |
| Rascol et al, 2012 | 18 | -0.47 | 0.244897959 | Entacapone 200mg | Placebo | 228 | 221 | |
| LARGO | 18 | -0.78 | 0.204081633 | Rasagiline 1mg | Placebo | 222 | 218 | |
| | | -0.8 | 0.204081633 | Entacapone 200mg | Placebo | 218 | 218 | |
| | | 0.02 | 0.204081633 | Rasagiline 1mg | Entacapone 200mg | 222 | 218 | |
| Reichmann et al, 2005 | 13 | -0.1 | 0.25 | Entacapone 200mg | Placebo | 174 | 96 | |
| Brooks et al, 2003 | 20 | -0.8 | 0.72959 | Entacapone 200mg | Placebo | 80 | 44 | |
| Fenelon et al, 2003 | 12 | -0.33 | 0.4932 | Entacapone 200mg | Placebo | 99 | 63 | |
| Celomen Study | 24 | -0.7 | 0.38776 | Entacapone 200mg | Placebo | 129 | 74 | |
| Nomecomt Study Group | 24 | -1.2 | 0.35714 | Entacapone 200mg | Placebo | 85 | 86 | |
| PRESTO | 26 | -0.94 | 0.21939 | Rasagiline 1mg | Placebo | 149 | 159 | |
| | | -0.49 | 0.21429 | Rasagiline 0.5mg | Placebo | 164 | 159 | |
| | | -0.45 | 0.216717796 | Rasagiline 1mg | Rasagiline 0.5mg | 149 | 164 | |
| | | -0.67166 | 0.3048893 | Entacapone 200mg | Placebo | 120 | 120 | |
| BIPARK I | 14.5 | -1.01333 | 0.3086633 | Opicapone 50mg | Placebo | 115 | 120 | |
| | | -0.34167 | 0.30845833 | Opicapone 50mg | Entacapone 200mg | 115 | 120 | |
| BIPARK II | 14.5 | -0.905 | 0.3143333 | Opicapone 50mg | Placebo | 147 | 135 | |
| Adler et al, 1998 | 6 | -1.7 | 0.42347 | Tolcapone 100mg | Placebo | 67 | 66 | |
| | | -2.2 | 0.42347 | Tolcapone 200mg | Placebo | 69 | 66 | |
| | | -0.5 | 0.42347 | Tolcapone 200mg | Tolcapone 100mg | 69 | 67 | |
| Borghain, et al, 2014 | 24 | -0.6 | 0.17857 | Safinamide 50mg | Placebo | 223 | 222 | |

| | | | | | | | | |
|---------------------|----|-------|-------------|------------------|-----------------|-----|-----|------------|
| | | -0.6 | 0.20408 | Safinamide 100mg | Placebo | 224 | 222 | Enrichment |
| | | 0 | 0.191353535 | Safinamide 100mg | Safinamide 50mg | 224 | 223 | |
| CHORAL | 16 | -0.5 | 0.21939 | Rasagiline 1mg | Placebo | 158 | 152 | |
| SETTLE | 24 | -1.03 | 0.18878 | Safinamide 100mg | Placebo | 274 | 275 | |
| Im et al, 2005 | | -0.5 | 0.34694 | Entacapone 200mg | Placebo | 98 | 99 | |
| Shan et al, 2001 | | -2.05 | 1.04592 | Tolcapone 100mg | Placebo | 20 | 20 | |
| | | -1.36 | 0.5 | Tolcapone 100mg | Placebo | 60 | 58 | |
| | | -0.9 | 0.5 | Tolcapone 200mg | Placebo | 59 | 58 | |
| Baas et al, 1997 | | 0.46 | 0.5 | Tolcapone 200mg | Tolcapone 100mg | 59 | 60 | |
| Kurth et al, 1997 | | -1.57 | 0.60714 | Tolcapone 200mg | Placebo | 40 | 42 | |
| Myllyla et al, 1997 | | -1.67 | 0.65816 | Tolcapone 200mg | Placebo | 31 | 37 | |

Table. Summary of studies included in the meta-analysis

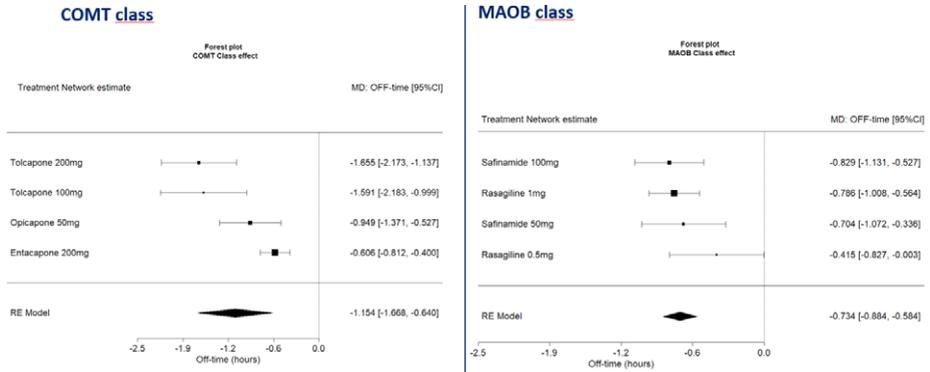


Figure. The estimated difference in absolute change from baseline in OFF-time compared with placebo (hours) for COMT inhibitors and MAOB inhibitors. CI, confidence interval; COMT, catechol-O-methyl transferase; MAO-B, monoamine oxidase-B; RE, random effect

The estimated difference in absolute change from baseline in OFF-time versus placebo in hours (95 % confidence interval) were: -1.655 (2.173;-1.137) for tolcapone-200mg; -1.591 (2.183;-1.000) for tolcapone-100mg; -0.949 (-0.370;-0.527) for opicapone-50mg; -0.829 (-1.130;-0.527) for safinamide-100mg; -0.786 (-1.008;-0.564) for rasagiline-1mg; 0.704 (-1.071;-0.336) for safinamide-50mg; 0.606 (-0.811;-0.400) for entacapone-200mg; -0.415 (-0.827;-0.003) for rasagiline-0.5mg. The difference in OFF-time versus placebo was -1.154 (-1.668;-0.640) for all COMT inhibitors combined and -0.734 (-0.884;-0.584) for all MAO-B inhibitors combined (Figure).

Conclusion: All treatments were more effective than placebo in reducing OFF-time in PD patients with MF, with COMT inhibitors showing a more efficacious trend than MAO-B inhibitors. Tolcapone and OPC appeared to be the best performing drugs.

Supported by Bial.

503

The still unclear meaning of cortical thickness in parkinson's disease

Henrike Knacke¹, Oliver Granert¹, Benjamin Roeben^{2,3}, Clint Hansen¹, Edyta Leks⁴, Walter Maetzler¹, Daniela Berg¹, Eva Schaeffer¹

¹Department of Neurology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Deutschland; ²Center of Neurology, Department of Neurodegeneration and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen, Tuebingen, Deutschland;

³German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), University of Tuebingen, Tuebingen, Deutschland; ⁴Department of Biomedical Magnetic Resonance, University of Tuebingen, Tuebingen, Deutschland

Background: Previous studies on cortical thickness in Parkinson's Disease (PD) showed incongruent results regarding differences compared to healthy controls, associations with motor and non-motor symptom burden, as well as regarding effects of training.

Aims and questions: We aimed to further elucidate changes in cortical thickness of PD patients (1) compared to healthy controls (2) in association with motor and non-motor symptom severity as well as daily physical activity and (3) in response to different forms of training.

Methods: Data and images of 55 PD patients and 16 controls, who participated in the Training PD study, were included in this study. MRI T1 weighted imaging was performed at baseline and follow up (53 PD patients and 16 controls) and analyzed using the Freesurfer6.0 software package. PD patients and healthy controls participated in a 6-week standardized training program after being stratified into one of three groups:

I. *Braingames*: a predominant cognitive training (provided by NeuroNation) (n = 18 PD patients);

II. *Physiotherapy*: predominant physical training from a certified physiotherapist (n = 18 PD patients) and;

III. *Exergames*: combination of both physical and cognitive activation using a Microsoft Kinect system (n = 17 PD patients, n = 16 healthy controls).

Motor and non-motor symptom burden was assessed at baseline using the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (MDS-UPDRS III), the Montreal Cognitive Assessment (MoCa) and Beck's Depression Inventory (BDI). In a subgroup (n = 45 PD, n = 13 healthy controls) assessment of daily physical activity was performed using quantitative moto assessment (Mobility Lab®; APDM Inc, <http://apdm.com>).

Results: At baseline no differences in cortical thickness were seen between PD patients and healthy controls. While disease severity (MDS-UPDRS III) was not associated with cortical thickness in PD patients, a negative correlation between disease duration and the right precuneus region was found (p=0.004).

Regarding non-motor symptoms, no associations between MOCA, BDI and regional changes in cortical thickness were seen. Quantitative motor assessment showed significant differences in daily activity between PD patients and healthy controls at baseline (i.e. lower movement intensity, less active periods and transitions in the PD group), without correlations to cortical thickness. Also, at follow up no significant effect of different forms of training on cortical thickness could be detected.

Conclusions: In accordance with previous studies we could not detect significant differences in cortical thickness between PD patients and healthy controls. Nor did we find significant associations of motor and non-motor symptoms with this MRI parameter, neither at baseline nor after the training at follow up. The finding of a negative correlation between PD and the precuneus region has already been described but its relevance remains unclear. Taken together, the meaning of cortical thickness and its changes in PD needs to be further elucidated.

506

Rhythmic auditory stimulation enhances stimulus anticipation in parkinson's disease

Juan Lei^{1,2}, Maren Schmidt-Kassow¹

¹Institute of Medical Psychology, Goethe University, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Krankenhaus Nordwest Frankfurt, Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland

Background: Timing is essential in the interactions of an organism with its environment, leading to swift adaptation to salient temporal characteristics of the environment. Rhythmic tones with temporal predictability elicit a periodic beta modulation in brain, consisting of a decrease after each tone, followed by an increase reaching its maximum before the onset of the next tone, even during passive perception of rhythm. This pre-stimulus increase of beta activity only takes place for rhythmic stimulation. It mediates temporal predictions via top-down control from sensorimotor cortex toward primary sensory regions of interest, and subsequently facilitates to orientate attention to the time point of the upcoming stimulus. Concurrently, pre-stimulus beta activity is associated with correct behavioural choice or faster reaction time in response to the next trial. Therefore, pre-stimulus beta activity has been suggested as a signature of neural preparation for expected sensory input.

In our previous study patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) benefit from the temporal predictability in rhythmic auditory stimulation (RAS), eliciting larger P300 amplitudes in response to rhythmic tones. Such an effect of temporal predictability could be further enhanced by auditory-motor-synchronization (AMS), when healthy controls are pedaling



on a stationary bike compared to sitting still. However, this influence of AMS to the temporal predictability is missing for PD patients, given that the embodied timing encoding via AMS is most likely associated with the function of basal ganglia.

Objects: Our previous work focused on how the stimulus evoked cortical response and motor activity contributes to stimulus processing. Much less is known about the state of brain immediately preceding the stimulus onset. Thus, we performed time-frequency-analyses on our previous data, aiming to investigate whether the effects of temporal predictability and AMS can be captured during the pre-stimulus interval, with focus of beta activity in PD patients and elderly controls.

Results: In line with our previous P300 results, larger pre-stimulus beta power was elicited for rhythmic versus random tones while sitting for both elderly and PD patients ('timing effect'). Moreover, although PD patients, but not the controls, showed increased pre-stimulus beta power for rhythmic versus random tones while pedalling, the correlation between neural beta power and behavioral motor synchronization performance was missing in PD patients, but remains in elderly.

Conclusions: RAS enhanced the neural preparation prior to expected sensory stimuli for PD patients and elderly. However, the influence of simultaneous motor synchronization performance on the pre-stimulus neural preparation remained only in elderly, but not in PD patients. It further confirmed our assumption of associations between the embodied timing coding via AMS and the function of basal ganglia.

511

NPT100-18A reduziert alpha-Synuclein Aggregation, oxidativen Stress und neuronalen Zelltod in einem humanen iPSC-derivierten Modell des Morbus Parkinson

Julian Alecu¹, Veronika Šigutová¹, Razvan-Marius Brazdis², Beate Winner¹, Iryna Prots¹

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department of Stem Cell Biology, Erlangen, Deutschland;

²Universitätsklinikum Erlangen, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Morbus Parkinson (PD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch Proteinaggregate gekennzeichnet ist, welche vor allem aus fehlgefaltetem alpha-Synuclein (αSyn) bestehen. Die fortschreitende Degeneration dopaminergischer Neurone des Mittelhirns (mDANs) führt zu PD-typischen motorischen Symptomen. Mehrere Faktoren, die das intrazelluläre Milieu von mDANs charakterisieren (i.e. Dopamin-Metabolismus, hoher Bedarf an mitochondrialen Funktionen und erhöhter oxidativer Stress) wirken sich negativ auf die Aggregationsneigung von αSyn aus und tragen damit zur spezifischen Vulnerabilität von mDANs bei. In aktuellen Studien zur Entwicklung neuer Wirkstoffe wurde eine Reihe von small molecules identifiziert, welche die αSyn Aggregation reduzieren. NPT100-18A und strukturverwandte Verbindungen wie NPT200-11/UCB0599 (derzeit in klinischen Studien geprüft; NCT No.: NCT04658186) reduzieren nachweislich die Neuropathologie in nicht-humanen Modellen von PD und stellen einen vielversprechenden neuen Ansatz für eine krankheitsmodifizierende Therapie dar.

Ziele: Untersuchung der Effekte von NPT100-18A in einem humanen *in vitro* Modell von PD.

Fragestellung: Wie wirkt sich eine Behandlung mit NPT100-18A auf humane induzierte pluripotente Stammzell (hiPSC) derivierte dopaminerge Neurone von PD-Patienten und Patientinnen und im Besonderen auf αSyn Aggregation und mitochondriale Dysfunktion aus?

Methoden: Humane iPSC-derivierte mDANs von PD-Patienten und -Patientinnen mit SNCA-Duplikation wurden mit NPT100-18A behandelt. Die αSyn-Aggregation wurde biochemisch quantifiziert, der Gehalt an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in lebenden mDANs mithilfe von Fluoreszenzfarbstoffen gemessen, Adenosintriphosphat-Konzentrationen (ATP) wurden mittels eines Lumineszenz-Assays gemessen und neuronaler Zelltod mithilfe immunzytochemischer Färbungen evaluiert.

Ergebnisse: Im Vergleich zu kontroll- wiesen patientenderivierte mDANs eine erhöhte α Syn-Aggregation, eine signifikant erhöhte Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies (1.37-fach, Mann-Whitney-*U* test $p < 0.0001$), reduzierte ATP-Konzentrationen (0.77-fach, Mann-Whitney-*U* test $p < 0.0001$) und erhöhten neuronalen Zelltod (11.9 % vs. 3.2 %, Nested t-test $p = 0.0003$) auf.

Durch die Behandlung mit NPT100-18A konnten α Syn-Aggregation und neuronaler Zelltod auf das Niveau von Kontroll-Zelllinien gesenkt und gleichzeitig der mitochondriale oxidative Stress in einer kompartmentspezifischen Weise reduziert (0.88-fach, two-way ANOVA, *adj. p* = 0.0071) werden.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von NPT100-18A bei der Begrenzung von α Syn Aggregation und damit verbundener Neurodegeneration zum ersten Mal in einem humanen *in vitro*-Modell von PD. Darüber hinaus deuten sie auf eine kompartmentspezifische antioxidative Wirkung in Mitochondrien hin, die zu den neuroprotektiven Effekten von NPT100-18A beitragen könnte.

519

Metabolic brain networks in essential tremor

Solange Volnov¹, Hamzah Baagil¹, Oliver Winz², Hans-Jürgen Kaiser², Felix M. Mottaghy^{2,3}, Sanne Meles⁴, Jörg B. Schulz^{1,5}, Florian Holtbernd^{1,5,6}

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Nuklearmedizin, Aachen, Deutschland; ³Akademisches Krankenhaus Maastricht, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht, Netherlands; ⁴Universitair Medisch Centrum Groningen, Department of Neurology, Groningen, Netherlands; ⁵Forschungszentrum Jülich, JARA-BRAIN Institute Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Jülich, Deutschland; ⁶Forschungszentrum Jülich, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-4/INM-11), Jülich, Deutschland

Background: Essential tremor (ET) is among the most common movement disorders. The clinical hallmark is a symmetric action tremor of the arms, but many patients develop additional symptoms including cognitive impairment. Despite its high prevalence, the pathophysiology still is poorly understood. Functional imaging studies suggest that tremor originates from an oscillatory network with a key role of the cerebellum. However, data on quantitative metabolic brain changes in ET are scarce.

Aim: To identify ET defining metabolic brain changes at the network level.

Methods: 16 ET patients (ET1, age 63.6 ± 9.1 , 8 females) and 18 age and gender matched healthy controls (HC) (age 61.1 ± 6.3 , 9 females) underwent clinical tremor assessment, neuropsychological testing, and 18F-fluorodesoxyglucose (FDG) PET imaging of the brain. We used multivariate spatial covariance analysis to identify disease specific metabolic brain networks that separated ET patients from HC. A second, independent ET cohort (ET2, $n = 8$, age 68.1 ± 8.2 , 4 females) was recruited for network validation. Student's t-test and Pearson correlation coefficient were used to compare cognitive performance between groups and to correlate behavioral measures with network expression.

Results: ET patients performed worse on cognitive testing, mainly involving executive functioning and memory domains (CVLT and STROOP $p < 0.03$ for both ET1 and ET2 vs. HC). PET imaging revealed an ET related disease pattern (ETRP) characterized by relatively increased metabolic activity in the cerebellum, brain stem and parieto-occipital cortices accompanied by relative hypometabolism in fronto-temporal regions and caudate nucleus. Network expression was significantly increased in both the derivation and validation ET cohorts compared with HC (Fig. 1 A/B).

We found inverse correlations of cognitive performance with ETRP expression (STROOP: $r = 0.41$, $p < 0.05$; CVLT: $r = -0.45$, $p < 0.04$). Against our expectation, we observed declining network expression with disease progression, and a negative correlation of clinical tremor severity, as assessed by the Fahn-Tolosa-Marin (FTM) scale, and ETRP scores (disease duration: $r = -0.52$, $p < 0.01$; FTM: $r = -0.49$, $p < 0.02$)

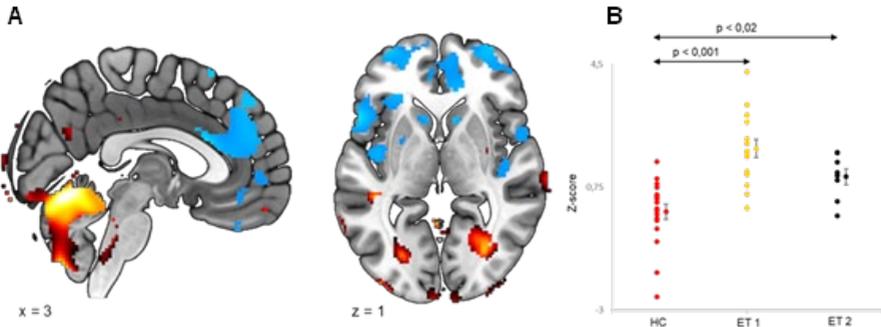


Fig. 1: (A) Essential tremor related pattern (ETRP) identified in FDG-PET scans. Regions of relative metabolic increases are displayed in red, relative metabolic decreases in blue. Only regions surviving bootstrapping (1000 iterations) at a CI of 95 % are displayed. Blobs are superimposed on a standard T1 template, coordinates are displayed in MNI standard space. (B) ETRP subject scores were significantly increased in two independent ET cohorts compared with HC.

Conclusions: The ETRP reliably distinguished ET patients from HC and was comprised of brain regions that have been associated with tremor genesis including the cerebellum and brainstem, but also frontal brain regions related to cognition. Declining network activity in clinically more advanced patients suggests a compensatory mechanism that diminishes over time. In line with prior research, we observed impaired cognitive function in ET patients. The inverse correlation of network expression with cognitive performance underlines a potential compensatory role of the network that may be independent of motor manifestation.

529

Prädiktion nicht-motorischer Symptome nach Tiefer Hirnstimulation beim idiopathischen Parkinson-Syndrom mittels zerebraler Mikrostruktur

Philipp Löhner^{1,2}, Miriam Bopp³, Susanne Knake², Christopher Nimsky³, Lars Timmermann², David Pedrosa², Marcus Belke²

¹Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ²Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Marburg, Deutschland; ³Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Die Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus Subthalamicus (STN) ist eine etablierte und effektive Therapie bei PatientInnen mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS). Die STN-THS verbessert die Lebensqualität sowie motorische als auch nicht-motorische Symptome des IPS, wobei eine relevante Variabilität der postoperativen Ergebnisse in Bezug auf die nicht-motorischen Symptome (NMS) besteht. Grundlage der motorischen sowie nicht-motorischen Symptome des IPS ist eine progrediente Neurodegeneration, in deren Rahmen es zu distinkten Veränderungen der zerebralen Mikrostruktur kommt.

Eine Möglichkeit diese Veränderungen *in Vivo* zu messen ist das Diffusion Tensor Imaging (DTI). Mit dieser Methode wird die Diffusion von Wasserstoffmolekülen im Gewebe gemessen. Durch die Vorhersage postoperativer Ergebnisse anhand präoperativ erworbener individueller Bildgebung könnte die präoperative Patienten- und Patientinnenberatung sowie Selektion unterstützt werden.

Ziele: Prädiktion postoperativer Veränderungen der nicht-motorischen Symptome anhand der zerebralen Mikrostruktur.

Fragestellung: Kann die postoperative Veränderung nicht-motorischer Symptome mittels präoperativ erhobenen MRT und hieraus ermittelten Metriken der zerebralen Mikrostruktur vorhergesagt werden?

Methoden: Im Rahmen dieser prospektiven monozentrischen open-label Studie erhielten 30 IPS-PatientInnen (mittleres Alter: $59 \pm 7,58$ Jahre) vor sowie sechs Monate nach Implantation einer Tiefen Hirnstimulation in den Nucleus Subthalamicus ein umfassendes Assessment der motorischen sowie nicht-motorischen Symptome. Zudem wurden präoperativ 3D-T1- (MPRAGE) und diffusions-gewichtete Scans auf einem 3-Tesla-MRT-Scanner akquiriert. Die Veränderung der motorischen („Scales for Outcomes in Parkinson’s Disease“, SCOPA) und nicht-motorischen Symptome („Non-Motor Symptoms Scale“, NMSS) sowie der Lebensqualität („Parkinson’s Disease Questionnaire“, PDQ-8) wurde mittels ANOVA für Messwiederholungen untersucht. Post-hoc-Analysen der Subdomänen des NMSS erfolgten mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests, korrigiert für multiples Testen mittels Benjamini-Hochberg-Methode. Zur Assoziation der postoperativen Veränderung der nicht-motorischen Symptome mit den MRT-Daten wurde die prozentuale Differenz berechnet:

$$\frac{V_{prä} - V_{post}}{V_{prä} + V_{post}} \times 100$$

2

Präprozessierung, Koregistrierung sowie Segmentierung der MRT-Daten erfolgte mittels adaptierten Tools des FreeSurfer- und FSL-Pakets, sowie verschiedener Python-Bibliotheken. Aus den für „Eddy Currents“ und Kopfbewegungen korrigierten diffusionsgewichteten Scans wurde die fraktionale Anisotropie (FA), der „orientation dispersion index“ (ODI) sowie die „intracellular volume fraction“ (ICVF) berechnet. Die hieraus entstehenden Maps wurden in den MNI-152-Raum nichtlinear koregistriert. Die Assoziation mit der postoperativen Veränderung der nicht-motorischen Symptome erfolgte mittels generalisierten linearen Modells.

Ergebnisse: Sechs Monate nach Implantation einer bilateralen STN-THS zeigte sich eine Reduktion der nicht-motorischen Symptome ($p=0,009$, $d_{RM, pooled}=-0,767$) sowie der NMS-Domänen Schlaf/Müdigkeit ($p=0,001$, $d_{RM, pooled}=-0,929$), Aufmerksamkeit/Gedächtnis ($p=0,007$, $d_{RM, pooled}=-0,464$) und Miktion ($p=0,049$, $d_{RM, pooled}=-0,361$). Weiterhin verbesserte sich die Lebensqualität ($p=0,002$, $d_{RM, pooled}=-1,083$). Die Reduktion des NMSS korrelierte mit der Verbesserung der Lebensqualität ($p=0,006$, $\rho=0,538$). Zudem zeigte sich eine Verbesserung des SCOPA-Total und aller SCOPA-Subdomänen (SCOPA-Total: $p<0,001$, $d_{RM, pooled}=-1,263$; SCOPA-Motor: $p=0,006$, $d_{RM, pooled}=-0,791$; SCOPA-ADL: $p=0,001$, $d_{RM, pooled}=-1,083$; SCOPA-MC: $p=0,002$, $d_{RM, pooled}=-0,774$).

Vorläufige Datenanalyse: Zerebrale Mikrostruktur in distinkten Clustern prädierte die postoperative Veränderung der nicht-motorischen Symptome (s. exemplarisch Abbildung 1).

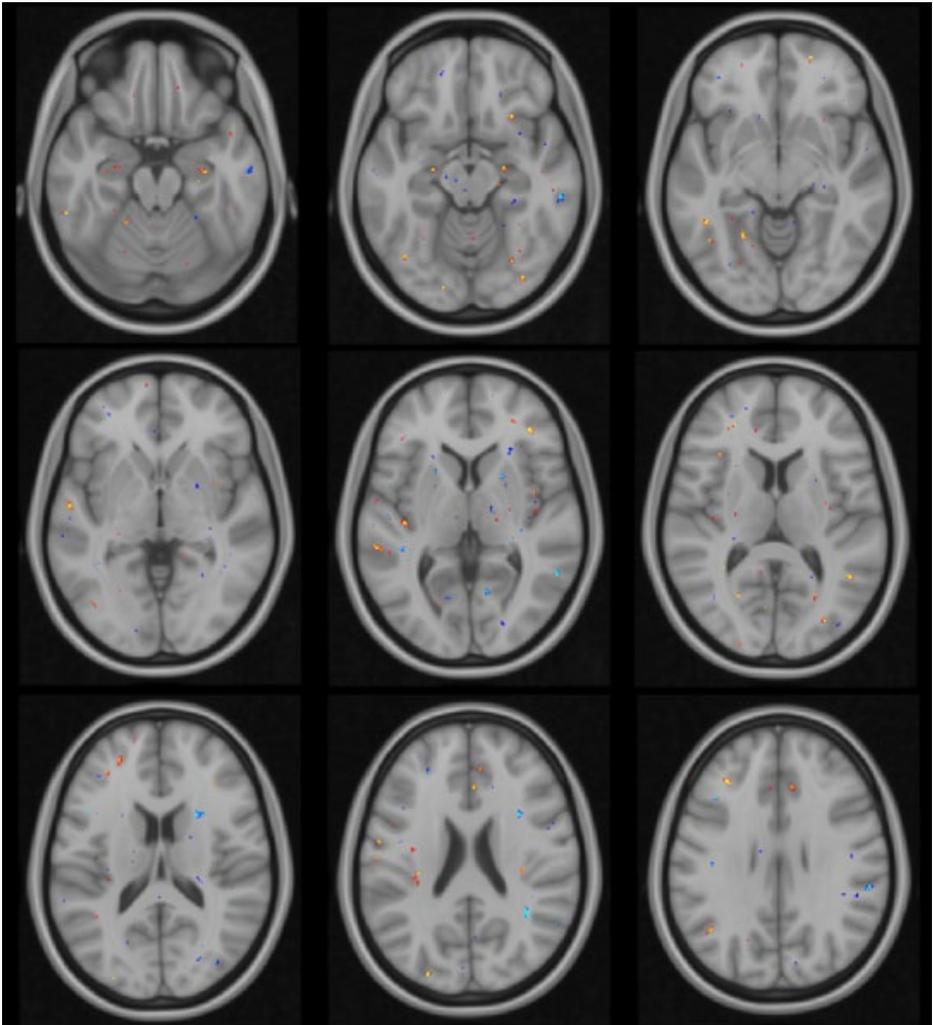


Abbildung 1: Cluster mit einer negativen (blau) oder positiven (rot) slope in der Assoziationsanalyse von NMS und ODI-Werten (clusterwise p -values < 0.01 , nicht korrigiert für multiples Testen; eine Korrektur mittels permutations-basierendem Algorithmus ist angedacht)

Schlussfolgerungen: Anhand der zerebralen Mikrostruktur können die postoperativen Veränderungen der nicht-motorischen Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom vorhergesagt werden.

Genotypisierung von bekannten Polymorphismen auf die klinische Ausprägung der Spinocerebellären Ataxie Typ 3 (SCA3)

Tim Lukas Elter^{1,2}, Jeannette Hübener³, Daniel Sturm³, Melanie Gansel³, Olaf Riess³, Thomas Klockgether^{1,2}, Jennifer Faber^{1,2}

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Klinische Forschung, Bonn, Deutschland; ²UKB

Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3) ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter, die durch eine translatierte CAG-Repeatmutation auf dem *ATXN3*-Gen verursacht wird. Es gibt Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), deren funktionelle Bedeutung unbekannt ist. Drei SNPs zeigten in vorangehenden Studien eine Assoziation zum expandierten mutationstragenden Allel bei SCA3 (A) rs1048755 an Basenpaar-Position (bp) 669; (B) rs12895357 an bp987 und (C) rs7158733 an bp1118. (Maciel 1999, Gaspar, 2001)

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Häufigkeiten zum *ATXN3*-Gen assoziierten SNPs und den daraus resultierenden Haplotypen bei SCA3-Mutationsträger*innen im Vergleich zu Gesunden sowie deren Assoziation zur Krankheitsschwere.

Fragestellung: Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit von SNPs sowie Haplotypen zwischen SCA3 und Gesunden und sind diese assoziiert zur Krankheitsschwere?

Methoden: Im Rahmen einer multizentrischen, longitudinalen Studie (European Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph-Disease Initiative, ESMI) wurden 275 SCA3 Mutationsträger*innen und 89 gesunde Kontrollen auf die Verteilung von SNPs an bp987 und bp1118 des *ATXN3*-Gens untersucht. Die Auswertung von bp669 ist noch ausstehend. Nach Amplifikation der SNP-Region mittels PCR unter Verwendung von zwei je nach Base des SNP unterschiedlichen Fluoreszenz-markierten Rückwärts-Primern, wurden die PCR-Produkte der Größe nach elektrophoretisch aufgetrennt und so die SNP-Genotypen den nicht-expandierten und expandierten Allelen zugeordnet. Die Ataxieschwere wurde mittels SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) und weitere neurologische Symptome mittels INAS (Inventory of non-ataxia signs) erfasst und mit der Gruppe symptomatischer SCA3 verglichen.

| Expandiertes Allel Basenpaar, Base | N (% männlich) | Alter bei Baseline | Alter bei Symptom- beginn | Krankheits- dauer in Jahren | SARA | INAS |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------|------|
| <u>bp 987, C</u> | 201 (49,25%) | 48,36 | 39,78 | 11,56 | 11,2 | 3,91 |
| <u>bp 987, G</u> | 74 (56,76%) | 48,69 | 38,98 | 11,53 | 12,87 | 5,1 |
| <u>bp 1118, A</u> | 197 (49,75%) | 46,68 | 39,71 | 11,64 | 11,37 | 4,08 |
| <u>bp 1118, C</u> | 78 (55,13%) | 47,88 | 39,14 | 11,32 | 12,34 | 4,61 |

Tabelle 1.

Ergebnisse: In Tabelle 1 sind die klinischen und demographischen Charakteristika der SNPs an bp987 und bp1118 auf dem expandierten Allel zusammengefasst. Die Verteilung der SNPs von bp987 und bp1118 des nicht-expandierten Allels ist vergleichbar mit der Häufigkeit bei Gesunden. Im Vergleich hierzu zeigt sich beim expandierten Allel ein nahezu umgekehrtes Verhältnis von C vs. G beziehungsweise A vs. C (Abbildung 1). Entsprechend unterscheidet sich zudem der



Haplotyp (Abbildung 2). Die SNPs sowie Haplotypen unterscheiden sich nicht im Hinblick auf Alter bei Symptombeginn und CAG-Repeat des expandierten Allels. Der Haplotyp 987G/118A hatte eine signifikant längere Krankheitsdauer ($p < 0,05$). Im INAS zeigte sich auf Ebene der SNPs ein Unterschied in bp987 auf dem expandierten Allel ($p < 0,01$), der sich auch im Vergleich der Haplotypen wiederfindet und auch nach Korrektur für Krankheitsdauer signifikant bleibt ($p < 0,01$). Es zeigen sich zudem Unterschiede zwischen den Haplotypen im SARA, diese sind allerdings moderiert durch den Effekt der unterschiedlichen Krankheitsdauer und zeigen keine Signifikanz nach Korrektur für Krankheitsdauer.

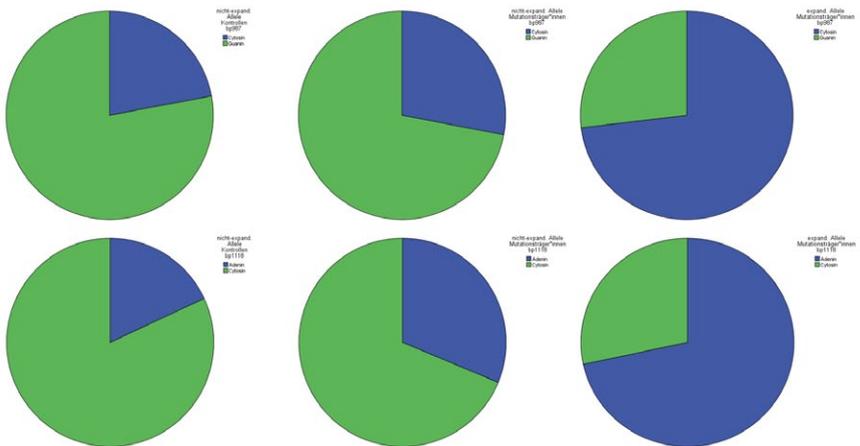


Abbildung 1.

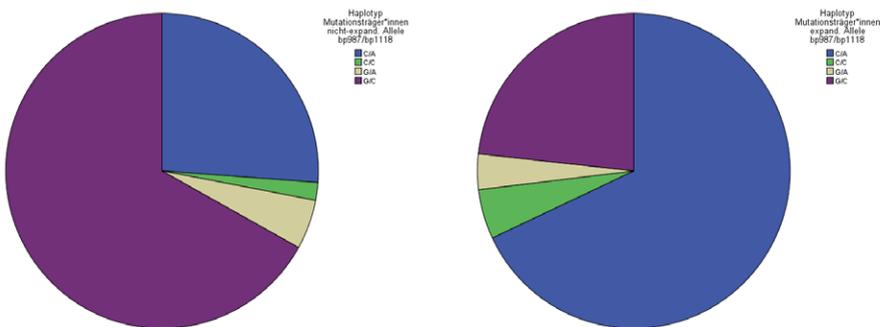


Abbildung 2.

Schlussfolgerungen: Genotyp und Haplotyp von SNP bp987 und bp1118 auf dem expandierten Allel bei SCA3 Mutationsträger*innen unterscheiden sich klar von dem des nicht-expandierten Allels. Letzterer ist vergleichbar zur Verteilung bei Gesunden. Der Schweregrad der Ataxie scheint kaum einen Zusammenhang zu den SNPs/Haplotypen zu haben, wohl aber die Anzahl neurologischer Symptome. Ergänzt werden müssen (1) eine Analyse, ob einzelne neurologische Symptome unterschiedlich zwischen den Haplotypen verteilt sind, und (2) eine Untersuchung der die Verteilung von SNP am bp669.

Levodopa pharmacokinetics in different Levodopa-optimised treatment regimens plus Opicapone in parkinson's Disease

Joaquim Ferreira¹, Werner Poewe², Olivier Rascol³, Fabrizio Stocchi⁴, Angelo Antonini⁵, Joana Moreira⁶, Jose Rocha⁶, Patrício Soares-Da-Silva^{6,7,8}

¹University of Lisbon, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal;

²Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Österreich; ³University of Toulouse, Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, Toulouse, France; ⁴IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy;

⁵University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy; ⁶BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal;

⁷University of Porto, Porto, Portugal; ⁸University of Porto, MedInUP-Center for Drug Discovery and Innovative Medicines, Porto, Portugal

Introduction: Levodopa (LD) therapy in Parkinson's disease (PD) is associated with the development of motor fluctuations (MF). Strategies to optimise LD regimen include increasing the dose or 'fractionating' the total daily dose. The catechol-O-methyltransferase inhibitor opicapone (OPC) proved efficacious for treating end-of-dose MF in two pivotal trials [1,2]. This study evaluated the effect of OPC on LD pharmacokinetics (PK) in different LD/carbidopa (LD/CD) dosage-optimised regimens in patients with PD and MF.

Methods: This Phase 2 study enrolled 24 medically stable adult patients with PD receiving a total daily LD/CD dose of 500/125 mg (Figure 1). From enrolment to baseline, patients received an LD/CD reference treatment of 100/25 mg five times a day. At baseline, patients were equally randomised to:

Total daily LD/CD dose of 400/100 mg 4 intakes a day every 4 hours (Q4H) plus OPC 50 mg

Total daily LD/CD dose of 400/100 mg 5 intakes a day every 3 hours (Q3H) plus OPC 50 mg

Patients maintained their regimens for up to 14±2 days. PK were assessed at Visits 3 and 4.

Results: Compared with the LD/CD 500/125 mg regimen, both OPC-containing regimens showed no significant impact on LD C_{max}, a ~30% increase in LD exposure and a relevant increase in LD C_{min}. The Q3H plus OPC regimen was also associated with a ~60–90% decrease in L-dopa fluctuation (Figure 2).

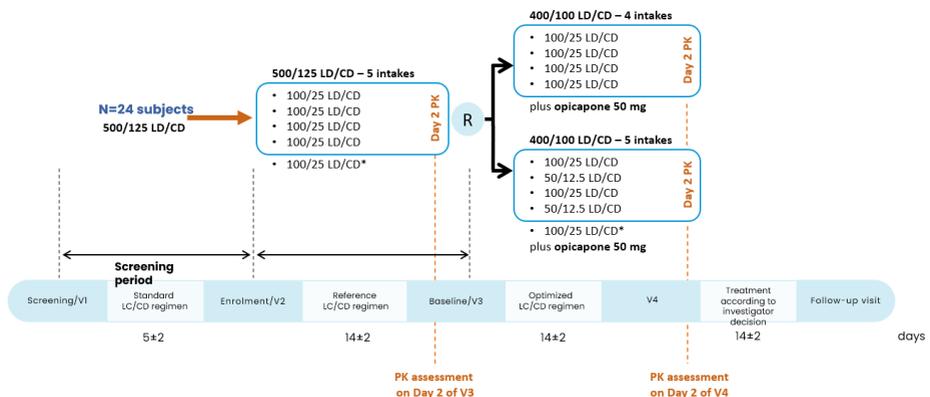


Figure 1. Overall study design. *Not included in the PK assessment. CD, carbidopa; LD, levodopa; PK, pharmacokinetics; R, randomisation; V, visit

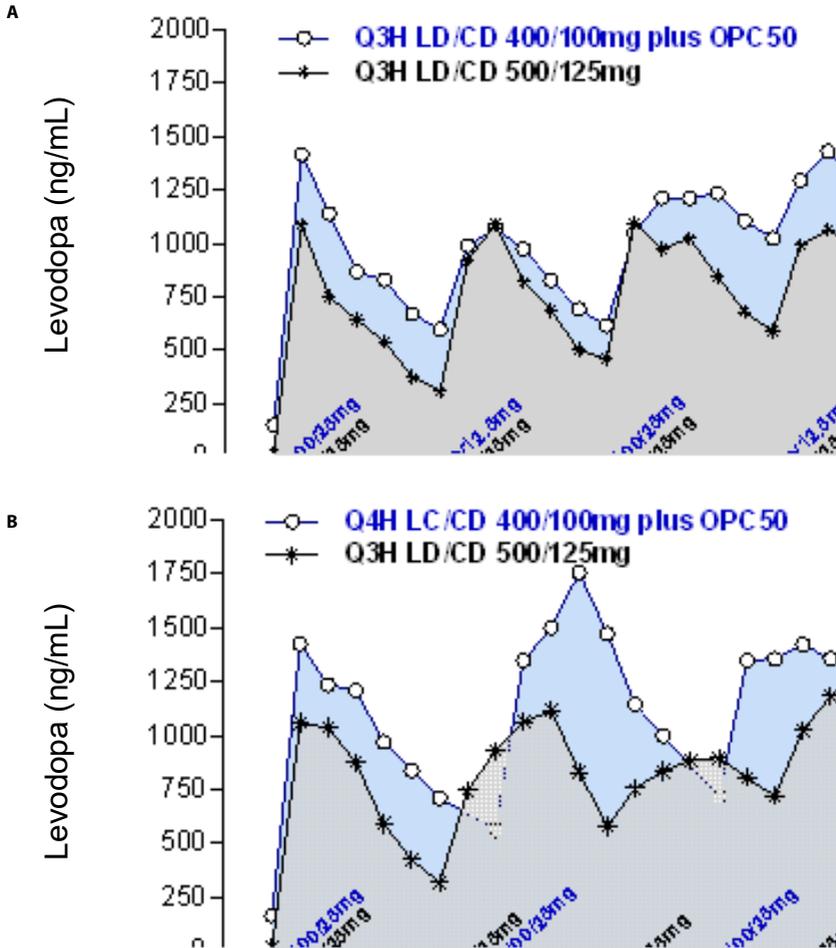


Figure 2. LD pharmacokinetics in Q3H LD/CD 400mg/100mg plus OPC-50mg vs Q3H LD/CD 500mg/125mg (a) and in Q4H LD/CD 400mg/100mg plus OPC-50mg vs Q3H LD/CD 500mg/125mg (b). CD, carbidopa, LD, levodopa, Q3H, Q3H, every 3 hours; Q4H, every 4 hours

Conclusion: OPC might potentiate LD clinical effects and could be initiated early within the motor fluctuations spectrum to avoid the need to increase LD total daily dose.

Supported by Bial.

References:

1. Ferreira et al., Lancet Neurol. 2016;15(2):154-165
2. Lees et al., JAMA Neurol. 2017;74(2):197-206

Zusammenhang zwischen Händigkeit und Prävalenz des Schreibkrampfes

Sara Nur Alici¹, Soumaya Ouennane¹, Marianne Tiihonen¹, Markus Butz¹

¹Heinrich-Heine-Universität, Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Der Schreibkrampf ist die häufigste Form der fokalen aktionsinduzierten Dystonie der Hand, einer Bewegungsstörung, die durch einen abnormal erhöhten Muskeltonus definiert ist. Dabei kommt es meist bewegungsspezifisch zu einem Krampf der Hand bzw. des Unterarms, wodurch Betroffene im Alltag sowie beruflich in Ihrer Leistungsfähigkeit deutlich eingeschränkt werden. Ursachen und Risikofaktoren zur Entstehung des Schreibkrampfes sind bislang nicht hinreichend geklärt.

Ziele: Identifizierung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung des Schreibkrampfes durch Analyse epidemiologischer Daten im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit der vorhandenen Literatur mit Fokus auf der Händigkeit.

Fragestellung: Der Schreibkrampf manifestiert sich primär in der dominanten Hand. Allerdings ist bisher nicht untersucht in welchem Verhältnis Rechts- und Linkshändern bzw. Ambidexter zueinanderstehen und ob die Verteilung der Händigkeit in der Gruppe der betroffenen Patienten und Patientinnen mit der Verteilung in der Gesamtbevölkerung übereinstimmt. Abweichungen von dieser Verteilung könnten Hinweise auf die Prädisposition bzw. Pathophysiologie der fokalen aktionsinduzierten Dystonie liefern.

Methoden: Die Arbeit wurde zunächst beim „International Prospective Register of Systematic Reviews“ (PROSPERO) registriert [CRD42022292675]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche von 1125 Artikeln aus der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Dazu wurden folgende Stichworte für den Suchbegriff verwendet: „writer*“, „musician*“, „cramp“, „dystonia“, „focal hand dystonia“ und „focal task specific dystonia“. Die gefundenen Artikel wurden von zwei unabhängigen Untersuchern mithilfe der Review Manager Software „Covidence“ gesichtet und bewertet. Für alle geeigneten Artikel fand eine Datenauswertung statt. Ausgeschlossen aus der Auswertung wurden Artikel ohne Primärdaten wie Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, Kommentare oder Leitfäden für die klinische Praxis.

Aus den eingeschlossenen Artikeln wurden epidemiologische Patienten- und Patientinnendaten zu Geschlecht, Alter, Erkrankungsalter, Symptombdauer und Angaben zu der von der Dystonie betroffenen Hand und der Händigkeit der Patienten und Patientinnen gesammelt. Die so gewonnenen Daten wurden mit den Programmen Excel und SPSS statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Aus 297 eingeschlossenen Artikeln wurden insgesamt 2.783 Patienten- und Patientinnenfälle mit Schreibkrampf extrahiert. Davon waren 96,2 % Rechtshänder, 3,2 % Linkshänder und 0,6 % Ambidexter. Das durchschnittliche Alter der Patienten und Patientinnen lag bei $46,1 \pm 10,7$ Jahren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei $36,6 \pm 10,3$ Jahren. Des Weiteren zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von 1:1,34 (w:m).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zur Verteilung der Händigkeit zeigen erstmals eine abweichende Verteilung bei Patienten und Patientinnen mit Schreibkrampf als dies für die Gesamtbevölkerung bekannt ist. Hier geht man von einer Verteilung von 90 % Rechtshändern und 10 % Linkshändern bzw. Ambidextrern aus. Der geringere Anteil an linkshändigen Patienten und Patientinnen im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung kann als Hinweis darauf gesehen werden, dass Rechtshändigkeit ein begünstigender Faktor für die Entwicklung eines Schreibkrampfes ist bzw. Linkshändigkeit im gewissen Umfang protektiv wirkt. Dieser Umstand könnte in der stärkeren Lateralisierung von Hirnfunktionen bei Rechtshändern begründet sein. Gleiches spricht für die ungleiche Geschlechterverteilung, da für Männer ebenfalls eine stärkere Lateralisierung der Hirnfunktionen beschrieben ist. Die weiteren Ergebnisse zu Alter und Erstmanifestation decken sich mit vorherigen Angaben in der Literatur.



556

Status update of EPSILON: a phase III, randomised, placebo-controlled study of Opicapone in early parkinson's disease

Joaquim Ferreira¹, Werner Poewe², Olivier Rascol³, Fabrizio Stocchi⁴, Angelo Antonini⁵, Joana Moreira⁶, Jose Rocha⁶, Patrício Soares-Da-Silva^{6,7,8}

¹University of Lisbon, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal; ²Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Österreich; ³University of Toulouse, Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, Toulouse, France; ⁴IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy; ⁵University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy; ⁶BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal; ⁷University of Porto, Porto, Portugal; ⁸University of Porto, MedInUP-Center for Drug Discovery and Innovative Medicines, Porto, Portugal

Introduction: Opicapone (OPC) proved effective for the treatment of end-of-dose motor fluctuations in patients with Parkinson's disease (PD). Co-administration of OPC with levodopa (L-dopa)/dopa decarboxylase inhibitor (DDCI) preparations inhibits the peripheral catechol-O-methyltransferase, thereby increasing L-dopa bioavailability and reducing motor fluctuations. This study aims to explore the potential of OPC to enhance the clinical benefit of L-dopa/DDCI in patients with early-stage PD on stable treatment.

Methods: Patients aged 30–80 years with idiopathic PD, treated with 3-4 daily oral doses of up to 500 mg L-dopa, with signs of treatable motor disability but no motor complications will be equally randomised to receive OPC 50 mg once daily or placebo during a 6-month double-blind evaluation period. The L-dopa/DDCI regimen should remain stable throughout this period, and at the end, patients may enter a 1-year, open-label period of OPC 50 mg treatment (Figure). A total of 162 patients per group are necessary to detect a minimum clinically relevant magnitude of effect between arms.

Results: The primary endpoint is change from baseline in the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III. Secondary endpoints include tolerability, functional motor and non-motor assessments, and global impression of change scales. As of December 2021, 106 patients have been screened, 77 patients have been randomised and 57 study-initiation-visits in 11 countries have been performed. The study has been approved in all participating countries.

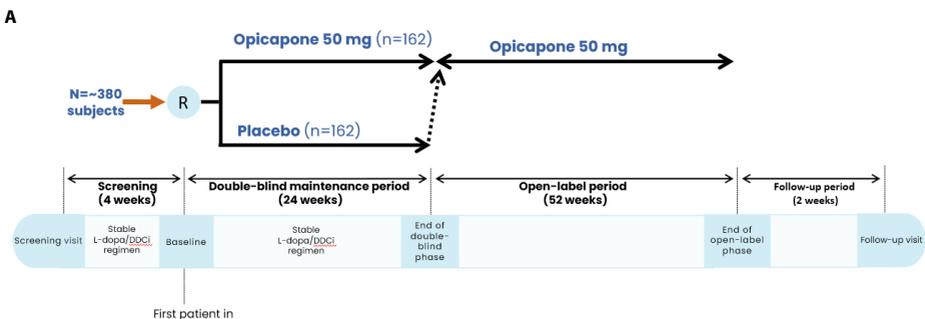


Figure A. Overall EPSILON study design.

CGI-C, Clinicians' Global Impression of Change; C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DDCI, dopa decarboxylase inhibitor; L-dopa, levodopa; MDS-NMS, Movement Disorder Society-Non-Motor Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; mMIDI, Minnesota Impulsive Disorders Interview; NMSS, Non-Motor Symptoms Scale; PDQ-38, Parkinson's Disease Questionnaire 39-item; PDSS-2, Parkinson's Disease Sleep Scale 2; PGI-C, Patients' Global Impression of Change; R, randomisation; WQO-9, Wearing-off Questionnaire 9-item

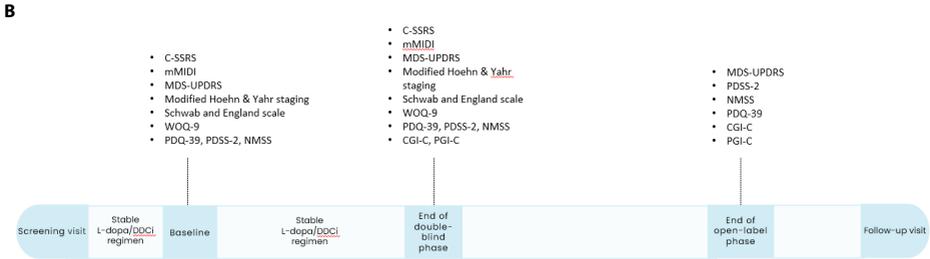


Figure B. Timeline of study assessments.

CGI-C, Clinicians' Global Impression of Change; C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DDCI, dopa decarboxylase inhibitor; L-dopa, levodopa; MDS-NMS, Movement Disorder Society-Non-Motor Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; mMIDI, Minnesota Impulsive Disorders Interview; NMSS, Non-Motor Symptoms Scale; PDQ-38, Parkinson's Disease Questionnaire 39-item; PDSS-2, Parkinson's Disease Sleep Scale 2; PGI-C, Patients' Global Impression of Change; R, randomisation; WOQ-9, Wearing-off Questionnaire 9-item.

Conclusion: This study will evaluate the effect of OPC on motor symptoms when given as add-on to stable L-dopa/DDCI therapy in patients with early-stage PD.

Supported by Bial.

565

Zusammenhang zwischen Händigkeit und Prävalenz des Musikerkrampfes

Soumaya Ouennane¹, Sara Nur Alici¹, Marianne Tiihonen¹, Markus Butz¹

¹Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Zu den fokalen aktionsinduzierten Dystonien gehören neben dem häufigeren Schreibkrampf auch der Musikerkrampf. Der Musikerkrampf bedeutet dabei für die meist langjährigen professionellen Musiker/-innen das Ende der beruflichen Karriere und stellt somit eine gravierende gesundheitliche Einschränkung mit weitreichenden persönlichen und beruflichen Konsequenzen dar.

Ziele: Identifizierung möglicher Risikofaktoren für die Entstehung des Musikerkrampfes durch Analyse epidemiologischer Daten im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit der vorhandenen Literatur mit Fokus auf der Händigkeit.

Fragstellung: Der Musikerkrampf kann sowohl die rechte als auch die linke Hand der Patient/-innen betreffen. Allerdings ist bislang nicht hinreichend geklärt, in welchem Verhältnis Rechts- und Linkshändern sowie Ambidexter zueinanderstehen und ob die Verteilung der Händigkeit in der Gruppe der betroffenen Patienten der Verteilung in der Gesamtbevölkerung entspricht. Abweichungen von dieser Verteilung könnten Hinweise auf eine Prädisposition bzw. Pathophysiologie des Musikerkrampfes liefern.

Methoden: Es wurde eine systematische Literaturrecherche von Artikeln aus der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Initial wurde die Arbeit in PROSPERO [CRD42022292675] registriert, um Duplikaturen mit anderen Arbeiten zu vermeiden. Es wurden alle Artikel unter dem Suchbegriff („musician*“ AND „cramp“) OR („musician*“ AND „dystonia“) OR („writer*“ AND „cramp“) OR („writer*“ AND „dystonia“) OR („focal hand dystonia“) OR („focal task specific



dystonia“) OR „Dystonia, Focal, Task-Specific“ [Supplementary Concept] auf PubMed (1125 Artikel) von zwei unabhängigen Untersuchern mithilfe der Review Manager Software „Covidence“ gesichtet und zur weiteren Analyse ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Artikel, die keine Primärdaten enthielten (Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, Kommentare oder Leitfäden für die klinische Praxis) sowie Fallbeispiele, bei denen zusätzlich andere neurologische Erkrankungen vorlagen. Die demographischen Daten wurden mit Hilfe der Statistikprogramme Excel und SPSS ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt konnten aus den 297 eingeschlossenen Artikeln 830 Patientenfälle mit Musikerkrampf extrahiert werden. Von den 830 Patienten waren 766 (92,29 %) Rechtshänder, 51 (6,14 %) Linkshänder und 13 (1,57 %) Ambidexter. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $44,45 \pm 12,9$ Jahren und das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei $35,0 \pm 10,2$ Jahren. Die Geschlechterverteilung zeigte eine deutliche Mehrheit von Männern mit 603 (72,65 %) Patienten bei lediglich 186 betroffenen Patientinnen (22,41 %). In 41 Fällen (4,94 %) fehlte die Geschlechtsangabe.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zur Verteilung der Händigkeit bei Patienten mit Musikerkrampf zeigen erstmals eine abweichende Verteilung der Händigkeit im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung. Hier geht man von einer Verteilung von 90 % Rechtshändern und 10 % Linkshändern aus. Dieses Ergebnis kann als Hinweis darauf gesehen werden, dass Rechtshändigkeit ein begünstigender Faktor für die Entwicklung eines Musikerkrampfes ist bzw. Linkshändigkeit im gewissen Umfang protektiv wirkt. Dieser Umstand könnte in der stärkeren Lateralisierung von Hirnfunktionen bei Rechtshänder begründet sein. Dies würde auch gut zur Geschlechterverteilung passen, da auch für die häufiger betroffenen Männer eine stärkere Lateralisierung der Hirnfunktionen beschrieben wurde. Die weiteren Angaben zu Alter und Geschlechterverteilung decken sich mit den Angaben der vorhandenen Literatur.

577

Vestibular input on subjective visual vertical is different in parkinson's disease and Pisa syndrome

Matthias Wassenberg¹, Johannes Braunschädel¹, Christoph Best², Iris Reuter¹, Heidrun H. Krämer¹

¹Justus-Liebig-University Giessen, Department of Neurology, Gießen, Deutschland; ²Vitos Hospital Weilmünster, Department of Neurology, Weilmünster, Deutschland

Background: Parkinson's disease (PD) alters visuospatial perception. Pisa syndrome (PS), a lateral deviation of the body axis of unknown origin, can be present in PD patients. Significance of vestibular disturbance in PD patients is still controversial.

Aims: In our study we investigated if alteration of vestibular afferent signal through galvanic vestibular stimulation (GVS) influences subjective visual vertical (SVV) in PD and PS patients.

Methods: Bilateral GVS was carried out in 20 patients with idiopathic Parkinson disease (8 women; mean age 65.4 ± 9.7 years), thereof 8 patients with Pisa syndrome (mean age 70.3 ± 8.8 years), and 20 healthy controls (10 women; mean age 64.1 ± 5.7 years). Participants had to adjust the SVV from a clockwise or counter clockwise offset rotation three times for each direction prior to GVS (t0) as well as directly afterwards (t1) and 2 (t2) minutes later.

Results: SVV before GVS (t0): Before GVS (t0) significant SVV deviation to the right was obvious between Pisa patients compared to PD patients ($p=0.006$) and controls ($p<0.001$) with rotation from clockwise. SVV after GVS (t1 and t2): After stimulation we found a significant deviation of the SVV with rotation from counter clockwise (PD patients: t1: $p=0.011$; t2: $p<0,001$; healthy controls: t1 and t2: $p<0.001$) as well as from clockwise (PD patients: t1: $p=0.003$; t2: $p=0.005$; healthy controls: t1 and t2: $p<0.001$) in Pisa patients compared to the other investigated groups.

Conclusions: In Pisa patients we detected a pathological tilt in SVV by clockwise rotation towards the laterality of the Pisa syndrome without GVS indicating a difference in afferent otolith signaling. This finding held true in comparison to the healthy controls as well as the PD patients. By GVS this phenomenon increases pointing to otolith processing pathology in Pisa patients.

Characterization of white matter pathways underlying deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease

Gabriel Gonzalez Escamilla¹, Nabin Koirala¹, Manuel Bange¹, Martin Glaser¹, Bodgan Pintea², Christian Dresel¹, Guenther Deuschl³, Muthuraman Muthuraman¹, Sergiu Groppa¹

¹Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ²University Hospital Bergmannsheil, Bochum, Deutschland; ³Schleswig-Holstein University Hospital UKSH, Kiel, Deutschland

Background: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) is an efficient and well-established therapy for Parkinson's disease (PD). Unfortunately, a detailed delineation of the involved white matter pathways and their GM terminals driving the clinical outcome is lacking.

aims: To develop a novel computational framework for the reconstruction of STN-DBS locations and their targeted networks on postoperative MRI.

Questions: We hypothesized that DBS alters the neural activity in the stimulated nuclei and the fiber tracts corresponding to the hyperdirect pathway within the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical motor circuits and that DBS modulatory effects rely not only on the connectivity but also on the integrity of the connected regions.

Methods: In 15 idiopathic PD patients (11 males, mean age 63.3 ± 8.2) we used a combination of postoperative T1-w MRI for DBS electrode localization and pre-operative whole-brain T1w and diffusion-MRI data to assess the modulated network to cortical and subcortical targets within the motor circuitry based on probabilistic tractography and its morphometric integrity. We finally evaluated the relationship between network microstructural characteristics (fractional anisotropy and radial diffusivity as markers of axonal and myelin integrity, respectively) and clinical outcomes. DBS electrode position were determined and modelled using a novel in-house optimized two-step method based on the post-operative T1-intensity profile (Figure 1).

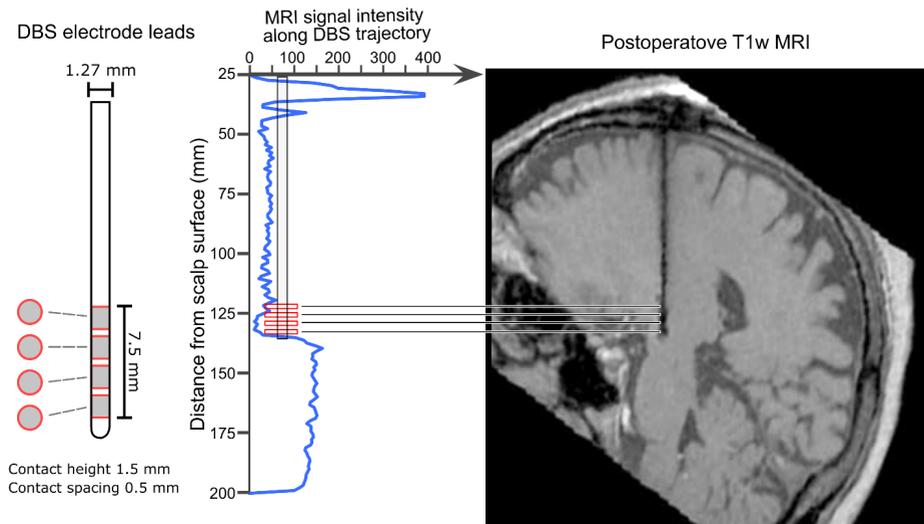


Figure 1. Exemplary depiction of used DBS lead contact configuration (left row), electrode positions and trajectory calculations (middle row) on post-operative T1 images (right row).



Results: The proposed framework showed robust performance for identifying the DBS electrode trajectory and locations. Connectivity profiles between M1 (primary motor cortex), SMA (supplementary motor area), and DBS locations were strongly associated with the individual stimulation intensity needed for the optimal clinical outcome. Local microstructural tissue properties of the modulated pathways were related to DBS outcomes, while STN-DBS motor symptom improvement was tightly associated with the anatomical integrity of the motor network terminals, namely the middle frontal and superior frontal cortices.

Conclusions: We present a novel method to model DBS locations on postoperative MRI. Our framework highlighted the involvement of the hyperdirect pathway to underlie STN-DBS outcomes in Parkinson's disease. Optimal STN-DBS outcomes depend on the connectivity and the morphometric integrity of the modulated sensorimotor circuits.

608

18F-PI2620 Tau-PET Tracer und Neurofilament Leichtkette als prognostische Marker bei Corticobasalem Syndrom

Carla Palleis^{1,2,3}, Nicolai Franzmeier^{2,4}, Leonie Beyer⁵, Brigitte Nuscher¹, Endy Weidinger^{1,3}, Alexander Bernhardt^{1,3}, Sabrina Katzdobler^{1,2,3}, Boris-Stephan Rauchmann^{6,7}, Robert Pernecky^{1,2,7}, Christian Haass^{1,2,8}, Matthias Brendel^{2,5}, Günter U. Höglinger^{1,9}, Johannes Levin^{1,2,3}

¹Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen, Standort München, München, Deutschland; ²Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Neurology, München, Deutschland; ⁴Institute for Stroke and Dementia Research, LMU Klinikum, München, Deutschland; ⁵Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Nuclear Medicine, München, Deutschland; ⁶Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Radiology, München, Deutschland; ⁷Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Psychiatry and Psychotherapy, München, Deutschland; ⁸Ludwig-Maximilians-Universität München, Chair of Metabolic Biochemistry, BMC, München, Deutschland; ⁹Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Das atypische Parkinsonsyndrom Corticobasales Syndrom (CBS) ist eine typische klinische Manifestation der 4-Repeat (4R)-Tauopathie Corticobasale Degeneration (CBD) oder der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP), kann jedoch auch bei der Amyloid-positiven gemischten 3R- und 4R-Tauopathie Alzheimer Erkrankung (AD) vorliegen. Für das Amyloid-negative CBS gibt es bislang keine aussagekräftigen *in-vivo* Biomarker, welche den Krankheitsverlauf prognostizieren. Der Tau-PET Ligand ¹⁸F-PI2620 weist sowohl für 3R als auch für 4R Tau eine hohe Affinität auf. Neurofilament Leichtkette (NFL) im Plasma ist ein Marker der Neurodegeneration zum Nachweis eines neuroaxonalen Schadens.

Ziele: Das Ziel der vorliegenden CBS-Studie ist es, den next generation Tau-PET Tracer ¹⁸F-PI2620 und NFL als mögliche prognostische Marker bei Patienten mit Amyloid-negativem CBS zu untersuchen.

Fragestellung: Können der Tau-PET Tracer ¹⁸F-PI2620 und NFL im Plasma als prädiktive Biomarker bei Patienten mit Amyloid-negativem CBS eingesetzt werden?

Methoden: Die CBS-Kohorte ist Teil der interdisziplinären, longitudinalen Beobachtungsstudie "Activity of Cerebral Networks, Amyloid and Microglia in Aging and Alzheimer's Disease (ActiGliA)". Mit ¹⁸F-Flutemetamol-Amyloid-PET und Liquor wurde zu Beginn der β -Amyloidstatus der Patienten ermittelt und für die Analyse Amyloid-positive Patienten ausgeschlossen. Die Amyloid-negativen CBS Patienten erfüllten die Diagnosekriterien einer wahrscheinlichen 4R Tauopathie nach PSP-Kriterien der Movement Disorders Society bzw. CBD-Kriterien von Armstrong.

Es wurden nach der Baselinevisite mit klinischem Assessment, Blutentnahme und ¹⁸F-PI2620-PET klinische Follow-Up Visiten durchgeführt. Die Krankheitsschwere wurde mittels PSP-Rating Scale (PSPRS) erhoben. NFL Level wurden in Plasmaproben auf der Simoa® Quanterix Plattform bestimmt. Mittels linear mixed effects Model wurden eine globale „Tau-

Expansion“ aus Z-Scores von ^{18}F -PI2620 Standardized uptake value ratios (SUVR) von CBS Patienten mit der Krankheits-schwere verglichen. Die Tau-Expansion und NFL Level wurden hierfür im Median in zwei Gruppen unterteilt (>median, <median).

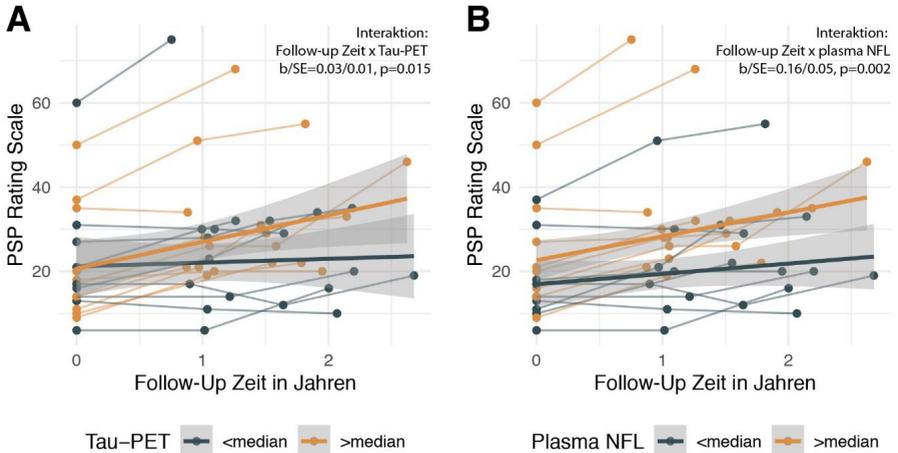


Abbildung 1: Klinische Verschlechterung über die Zeit in der PSP Rating Scale

A. Tau-PET Werte über dem Median sind assoziiert mit einer schnelleren klinischen Verschlechterung, $b/SE=0,03/0,01$, $p=0,015$.

B. Plasma-NFL Werte über dem Median sind ebenfalls assoziiert mit einer schnelleren klinischen Verschlechterung, $b/SE=0,16/0,05$, $p=0,002$.

Ergebnisse: Insgesamt 21 CBS Patienten wurden im Mittel 1.8 Jahre (± 0.57) nach Baselinevisite untersucht. Die Untersuchungsskalen verschlechterten sich über den Beobachtungszeitraum signifikant ($p < 0.001$, mittlerer PSPRS bei Baseline = 22.2 ± 14.1 Punkte, mittlere Verschlechterung pro Jahr 6.5 ± 4.5 Punkte). Höhere Tau-PET Z-Scores waren dabei mit einer stärkeren klinischen Verschlechterung assoziiert (linear mixed model: Interaktion Tau-PET x Follow-Up Zeit, $b/SE=0.03/0.01$, $p=0.015$, *Abbildung A*). Die schnellere klinische Verschlechterung konnte auch für NFL-Werte im Plasma gezeigt werden (linear mixed model: Interaktion NFL x time from baseline, $b/SE=0.16/0.05$, $p=0.002$, *Abbildung B*).

Schlussfolgerungen: Sowohl Tau-Ligand ^{18}F -PI2620 als auch Plasma-NFL sind potentielle prädiktive Biomarker beim CBS mit wahrscheinlicher 4R-Taupathie.



619

Die Stabilität von Antikörper-Alpha-Synuclein-Komplexen determiniert die protektive Wirksamkeit in einem Zellmodell der Parkinson-Krankheit

Matthias Höllerhage¹, Andreas Wolff², Tasnim Chakroun³, Valentin Evsyukov¹, Linghan Duan¹, Oscar Wing-Ho Chua¹, Qilin Tang³, Thomas Koeglsperger⁴, Günter U. Höglinger¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland; ²Klinikum rechts der Isar der TU München, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Translationale Neurodegeneration, München, Deutschland; ⁴Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: Die Ausbreitung von Alpha-Synuclein (αSyn) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit und verwandter Synucleinopathien. Passive Immunisierung mit anti-αSyn-Antikörpern ist eine vielversprechende Möglichkeit die Ausbreitung von αSyn im Gehirn zu verhindern und so den Krankheitsprozess von Synucleinopathien zu verlangsamen. Gegenwärtig ist noch ungeklärt, welche spezifischen Charakteristika Antikörper haben müssen, damit sie einen therapeutischen Effekt haben.

Ziele: Untersuchung des protektiven Effekts verschiedener Antikörper gegen αSyn in einem Parkinson-Zellmodell

Fragestellung: Welche Eigenschaften von αSyn-Antikörpern können einen möglichen protektiven Effekt gegenüber extrazellulärem αSyn erklären?

Methoden: Mit Hilfe adenoviraler Vektoren haben wir in LUHMES-Zellen αSyn oder grün-fluoreszierendes Protein (GFP) überexprimiert. Im Anschluss wurden die Zellen in einer Ko-Kultur zusammengesetzt. Diese Ko-Kulturen wurden mit 3 Antikörpern gegen αSyn und einem Kontroll-Antikörper behandelt und der Zelltod in zuvor gesunden GFP-exprimierenden Zellen quantifiziert. Es wurde eine Analyse der Antikörper durchgeführt hinsichtlich der Bindungsregion im αSyn-Protein, der Affinität zu rekombinantem αSyn sowie der Stabilität von Komplexen, die zwischen αSyn und den jeweiligen Antikörpern gebildet wurden.

Ergebnisse: Durch die Freisetzung von αSyn ins Zellkulturmedium konnte in zuvor gesunden GFP-exprimierenden Zellen Zelltod induziert werden. Zwei der untersuchten anti-αSyn-Antikörper, ein C-terminaler und ein N-terminaler, haben gegen diese αSyn-induzierte Toxizität geschützt, indem sie die Aufnahme von übertragbaren αSyn-Spezies aus dem Zellkulturmedium verhindert haben. Es konnte gezeigt werden, dass die Antikörper dabei ausschließlich extrazelluläre gewirkt haben und selbst nicht von den Zellen aufgenommen wurden. Die Analyse der Eigenschaften der Antikörper hat gezeigt, dass weder die Bindungsregion am αSyn-Protein noch die Affinität der Antikörper zu rekombinantem αSyn die Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit erklären konnten. Interessanterweise haben allerdings beide protektiven anti-αSyn-Antikörper stabilere Komplexe mit αSyn gebildet als der nicht-protektive Antikörper.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend deuten die Daten daraufhin, dass die Stabilität von Antikörper-αSyn-Komplexen für die protektive Wirkung wichtiger ist als die Bindungsregion oder die Affinität zu rekombinantem αSyn.

Die Integrität des Putamens und nicht der Substantia nigra bestimmt die Levodopa-Response bei Morbus Parkinson

Nils Schröter¹, Michel Rijntjes¹, Horst Urbach², Cornelius Weiller¹, Martin Treppner³, Elias Kelnner², Wolfgang Jost⁴, Bastian E. A. Sajonz⁵, Marco Reisert⁶, Jonas Hosp¹, Alexander Rau²

¹Uniklinik Freiburg - Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ²Uniklinik Freiburg - Klinik für Neuroradiologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ³Uniklinik Freiburg - Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ⁴Parkinson-Klinik Ortenau GmbH&Co KG, Wolfach, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Freiburg Abteilung Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Freiburg - Klinik für Radiologie - Medizinphysik, Freiburg im Breisgau, Deutschland

Hintergrund: Das Ausmaß, in dem die individuelle Degeneration der Substantia nigra oder des Putamens zur motorischen Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson (PD) beiträgt, ist unklar. Die Differenzierung ist insbesondere dadurch erschwert, dass die Neurodegeneration dieser Regionen in der Regel mittels unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten erfasst werden.

Ziele: Untersuchung der pathophysiologischen Bedeutung der Substantia nigra und des Putamens für die motorische Beeinträchtigung im ON- und OFF-Zustand und das Ansprechen auf Levodopa bei PD mit Hilfe der Diffusions-Mikrostruktur-Bildgebung (DMI).

Fragestellung:

A. Das Absterben von Somata und ihren Dendriten in der Substantia nigra pars compacta sowie im Putamen führt gegenläufig zu einer Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit. Dies spiegelt sich in einer Zunahme der freien Flüssigkeit sowie in einer Abnahme des zellulären Kompartents in der DMI wieder.

B. Diese mikrostrukturellen Veränderungen sind mit der motorischen Beeinträchtigung sowie dem Ansprechen auf Levodopa verbunden. (C) Die Substantia nigra und das Putamen tragen unabhängig voneinander zu motorischen Defiziten sowie dem Ansprechen auf Levodopa bei.

Methoden: In dieser monozentrischen, retrospektiven Querschnittsstudie wurden die DMI-Parameter von 108 Patienten und Patientinnen mit PD und 35 gesunden Kontrollpersonen (Healthy Controls, HC) mit voxel- und regionenbasierten Techniken analysiert. Lineare Modelle wurden angewandt, um den Zusammenhang zwischen den DMI-Parametern und der Beeinträchtigung auf der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3 im ON- und OFF-Zustand sowie der Levodopa-Response zu untersuchen, wobei für Alter und Geschlecht kontrolliert wurde.

Ergebnisse: Voxel- und regionenbasierte Gruppenvergleiche der DMI-Parameter zwischen Parkinson und HC ergaben signifikante Unterschiede in der Substantia nigra und im Putamen (Abbildung 1). Bei PD war eine schlechtere MDS-UPDRS-III-Leistung im ON-Zustand mit vermehrter freier Flüssigkeit (V-CSF) in der Substantia nigra ($b\text{-weight}=65,79$, $p=0,004$) und im Putamen ($b\text{-weight}=86,00$, $p=0,006$) verbunden, ein gegenläufiger Effekt wurde im zellulären Kompartiment (V-extra) beobachtet. Die Levodopa-Response war sowohl in der Substantia nigra ($b\text{-weight} = -83,61$, $p=0,009$) als auch im Putamen ($b\text{-weight} = -176,56$, $p<0,001$) gegenläufig mit der freien Flüssigkeit assoziiert. Interessanterweise war bei gleichzeitiger Bewertung der Strukturen nur die Integrität des Putamens und nicht der Substantia nigra ein signifikanter Prädiktor für das Ansprechen auf Levodopa, wenn die beiden Strukturen zusammen bewertet wurden ($b\text{-weight}=-158,03$, $p<0,001$).

Schlussfolgerungen: Mikrostrukturelle Veränderungen in der Substantia nigra und im Putamen können bei PD mittels DMI gemessen werden. Sie sind mit der motorischen Beeinträchtigung im ON-Zustand sowie dem Ansprechen auf Levodopa assoziiert. Während sowohl die nigrale als auch die putaminale Integrität für eine gute Leistung im ON-Zustand erforderlich sind, ist es die putaminale Integrität allein, die die Levodopa-Response bestimmt. Daher ist die strukturelle Integrität des Putamens entscheidend für das Ansprechen der motorischen Symptome auf dopaminerge Medikamente und könnte daher als vielversprechender Biomarker für das Krankheitsstadium dienen.

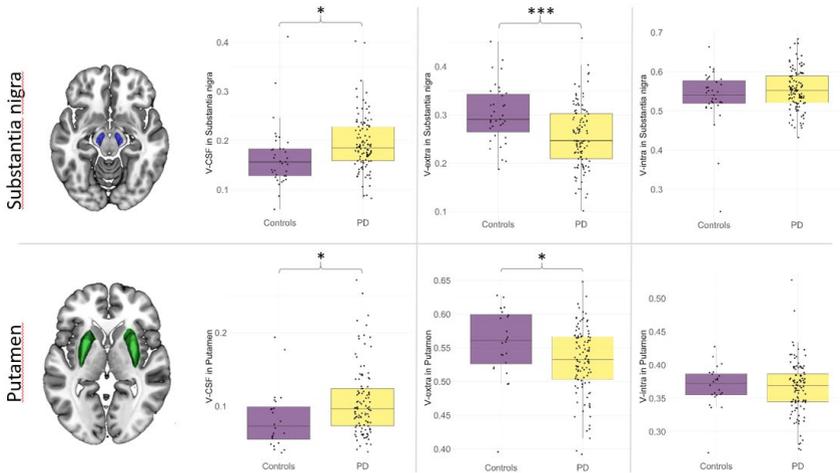


Abb. 1: Gruppenvergleiche der mikrostrukturellen Kompartimente (V-extra, V-CSF, V-intra) in der Substantia nigra (obere Reihe) und im Putamen (untere Reihe) zwischen Patienten und Patientinnen mit Morbus Parkinson und gesunden Kontrollen. Die Punkte stellen die Werte der einzelnen Probanden dar, während die Boxplots den Median, die Quartile, das Minimum und das Maximum der Gruppe zeigen. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$. PD, Morbus Parkinson.

625

Depression bei M. Parkinson: Häufiger als bei anderen Erkrankungen oder häufiger entdeckt?

Tatiana Usnich¹, Meike Kasten^{1,2}, Alexander Balck^{1,3}, Max Borsche^{1,3}, Henrike Hanßen^{1,3}, Björn Hauptmann⁴, Jannik Prasuhn^{1,3}, Vera Tadic^{1,3}, Eva-Juliane Vollstedt¹, Christine Klein¹, Norbert Brüggemann^{1,3}

¹Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; ³Department of Neurology, Lübeck, Deutschland; ⁴Neurologisches Zentrum, Segeberger Kliniken Gruppe, Bad Segeberg, Deutschland

Hintergrund: Die kumulative Prävalenz klinisch signifikanter depressiver Symptome bei der Parkinson-Krankheit (PD) beträgt bis zu 40 %. Je nach Definition und verwendeten Instrumenten variieren die Angaben stark. Interessensverlust, Anhedonie, Angstzustände, Panikattacken, Schlafstörungen und Müdigkeit sind bei PD häufiger, während Selbstvorwürfe und Schuldgefühle seltener sind. Die Ätiologie der Depression bei PD steht in Zusammenhang mit dem Verlust dopaminergener Neurone, wobei auch die Pathologie anderer Neurotransmittersysteme diskutiert wird. Es ist aber auch möglich, dass zumindest ein Teil der Patienten und Patientinnen eine eher allgemeine depressive Reaktion aufgrund der chronischen Erkrankung zeigt, ähnlich wie bei Patienten und Patientinnen mit anderen chronischen Erkrankungen.

Ziele: Ziel der Studie war es, die Prävalenz und Schwere depressiver Symptome bei PD, insbesondere im Vergleich zu motorisch eingeschränkten Patienten und Patientinnen mit anderen Erkrankungen, zu untersuchen.

Fragstellung: Sind Patienten und Patientinnen mit PD häufiger depressiv als Patienten und Patientinnen mit motorischen Einschränkungen durch andere Erkrankungen?

Methoden: Eine prospektive Analyse wurde in einer populationsbasierten Kohorte (EPIPARK) durchgeführt. Basierend auf dem motorischen UPDRS-Teil wurden die Teilnehmer in „gesunde Kontrollen“ (HC; UPDRSIII 0-3 Punkte), „Krankheitskontrollen“ (DC; unspezifische Beeinträchtigung von UPDRSIII aufgrund anderer chronischer Erkrankungen wie Arthritis), „leichte Parkinson-Anzeichen“ (MPS; leichte motorische Zeichen, die für eine Diagnose von PD nicht ausreichen) und Parkinson-Patienten und -Patientinnen (PD) aufgeteilt.

Wir verwendeten das *Beck Depression Inventory* (BDI) zur Bewertung depressiver Symptome und betrachteten einen Grenzwert von neun Punkten als Indikator für zumindest minimale depressive Symptome. Die subjektive Lebensqualität wurde mit dem *World Health Organization Quality of Life* (WHO QoL)-Fragebogen erfasst.

Ergebnisse: Insgesamt haben wir 284 HC, 262 DC, 76 MPS und 590 PD-Patienten und -Patientinnen untersucht. Patienten und Patientinnen mit PD berichteten signifikant häufiger (181(45,8 %) über depressive Symptome (BDI \geq 10) im Vergleich zu HC (76 (29,8 %) und MPS (24(35,3 %)); es bestand jedoch kein Unterschied zu DC (102 (48,6 %)). Patienten und Patientinnen mit PD erhielten signifikant häufiger Antidepressiva als alle anderen Gruppen, insbesondere bei milden bis moderaten depressiven Symptomen (BDI $<$ 18).

Der WHO-QoL zeigte eine in gleichem Maße reduzierte Lebensqualität bei PD und DC im Vergleich zu HC und MPS. Lediglich die Lebensqualität in Bezug auf physische Einschränkungen war in der PD-Gruppe am niedrigsten. Der stärkste Prädiktor für die schlechte QoL war das Vorhandensein depressiver Symptome (BDI \geq 10).

Schlussfolgerungen: Die signifikant häufigere Anwendung von Antidepressiva bei milden bis moderaten depressiven Symptomen bei PD kann darauf hindeuten, dass die Prävalenz depressiver Symptome bei PD höher liegt als bei DC. Andererseits ist es möglich, dass Neurologinnen und Neurologen häufiger depressive Symptome ansprechen und behandeln als andere Fachärztinnen und Fachärzte, die DCs behandeln.

654

Tremor ist assoziiert mit einer familiären Häufung von Dystonien

Sebastian Loens¹, Feline Hamami¹, Katja Lohmann², Jens Volkmann³, Thorsten Odorfer³, Chi Wang Ip³, Mathias Gelderblom⁴, Simone Zittel-Dirks⁴, Kirsten Zeuner⁵, Jos S. Becktepe⁵, Andrea Kühn⁶, Friederike Borngreber⁶, Katja Kollwe⁷, Christoph Kamm⁸, Christine Klein², Tobias Bäumer¹

¹Universität zu Lübeck, Institut für systemische Motorikforschung, Lübeck, Deutschland; ²Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; ³Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Neurologie, Würzburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland;

⁵Universitätsklinikum Schleswig Holstein - Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland;

⁶Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁷Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ⁸Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurologie, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Unter Dystonien verstehen wir eine Gruppe von Bewegungsstörungen, die durch anhaltende oder intermittierende Bewegungen und -haltungen gekennzeichnet sind. Das klinische Erscheinungsbild variiert erheblich in Bezug auf die betroffenen Körperregionen, das Alter bei Beginn und zusätzliche Symptome. Tremor ist ein häufiges Merkmal der Dystonie und nach den neuesten Diagnosekriterien die einzige begleitende Bewegungsstörung, die mit der Diagnose eines isolierten Dystonie-Syndroms vereinbar ist.

Dystonien können durch pathogene Varianten in einzelnen Genen hervorgerufen werden, und die Zahl der mit Dystonien assoziierten Varianten nimmt zu. Trotzdem ist die Häufigkeit monogener Dystonien gering. Interessanterweise berichten bis zu ~30 % der bisher idiopathischen Dystoniepatientinnen und -patienten, dass Familienmitglieder ersten oder zweiten Grades ebenfalls von Dystonie betroffen sind. Dies deutet auf einen großen Anteil von Dystonien hin, welche zumindest teilweise auf genetische Faktoren zurückzuführen sind.



Ziele: Ziel der Untersuchung war eine Verbesserung des Verständnisses der klinischen Ausprägungen, welche mit hereditären, nicht-geklärten Dystonien assoziiert sind. Hieraus könnten sich einerseits indirekte Rückschlüsse über pathophysiologische Prozesse bei Dystonien allgemein ziehen lassen, andererseits könnten die Ergebnisse für zukünftige Studien zu den pathophysiologischen und genetischen Grundlagen von Dystonien von Relevanz sein.

Fragestellung: Welche klinischen oder demographischen Faktoren sind mit einem familiären Auftreten von Dystonien assoziiert?

Methoden: Für die Studie wurden Datensätze von 733 Patienten und Patientinnen aus dem Deutschen Dystonie-Register (Dystract) ausgewertet. Patienten und Patientinnen mit monogenen Dystonien, unklarer Familienanamnese oder Hinweisen auf eine erworbene Dystonie wurden ausgeschlossen, sodass 653 Patienten und Patientinnen in die endgültige Analyse eingingen.

Die Gruppe wurde unterteilt in Patienten und Patientinnen mit Angehörigen mit einer Dystonie (FH+) und ohne eine Familienanamnese für Dystonien (FH-). Die klinischen Merkmale wurden mittels t-test und Chi-Quadrat Test auf Gruppenunterschiede untersucht, signifikante Unterschiede wurden einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen.

Zusätzlich wurden Häufigkeiten von Bewegungsstörungen bei Verwandten von Indexpatienten und -patientinnen mit Chi-Quadrat Test untersucht.

Ergebnisse: 120 Patienten und Patientinnen (18 %) hatten eine positive Familienanamnese für Dystonie (FH+). Die Gruppen unterschieden sich im Alter bei Erstauftreten (FH+ 39.1 Jahre vs. FH- 43.7 Jahre, $p = 0.013$) der Krankheitsdauer (FH+ 19.5 Jahre, FH- 15.9 Jahre, $p = 0.012$), des Dystonie-Subtyps ($p = 0.020$) und des Vorhandenseins von Tremor (FH+ 72 %, FH- 51 %, $p < 0.001$). Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass Tremor der einzige signifikante Prädiktor für eine positive Familienanamnese der Dystonie war (Odds ratio 2.59 (95 % KI 1.61-4.38, $p < 0.001$).

Tremorcharakteristika wie Tremorregularität, Alter bei Auftreten des Tremors, Auftreten des Tremors vor oder nach der Dystonie und Tremordominanz der Erkrankung unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Tremor war die häufigste Bewegungsstörung bei Angehörigen von Patienten und Patientinnen, und das Auftreten von Tremor bei Angehörigen war mit Tremor bei den Indexpatienten assoziiert ($X^2(1) = 21.2, p < 0.001$).

Schlussfolgerungen: Das Vorliegen eines Tremors ist mit einem erhöhten Risiko einer familiären Häufung von Dystonien und mit einer positiven Familienanamnese für Tremor selbst assoziiert. Dies deutet auf ein hereditäres Dystonie-Tremor-Syndrom hin.

664

Alterations of the TAF1-32i transcript levels in X-linked dystonia-parkinsonism

Shela Marie Algodon¹, Jelena Pozojevic^{1,2}, Joseph Neos Cruz¹, Norbert Brüggemann^{1,3}, Karen Grütz¹, Raymond Rosales⁴, Roland Dominic Jamora⁵, Cid Czarina Diesta⁶, Henriette Kirchner², Philip Seibler¹, Aleksandar Rakovic¹, Christine Klein¹, Ana Westenberger¹

¹Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²Institute of Human Genetics, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ³Department of Neurology, University Hospital Schleswig Holstein, Lübeck, Deutschland; ⁴The Hospital Neuroscience Institute, Department of Neurology and Psychiatry and The FMS-Research Center for Health Sciences, University of Santo Tomas, Manila, Philippines; ⁵Department of Neurosciences, College of Medicine-Philippine General Hospital, University of the Philippines Manila, Manila, Philippines; ⁶Department of Neurosciences, Movement Disorders Clinic, Makati Medical Center, Makati, Philippines

Background: X-linked dystonia-parkinsonism (XDP) is a rare neurodegenerative disorder endemic to the Philippines due to a genetic founder effect. The genetic alteration responsible for this disease is a *SINE-VNTR-Alu* (SVA) retrotransposon insertion in intron 32 of *TAF1* resulting in reduced expression of *TAF1* in XDP patients and increased levels of the alternatively spliced *TAF1* isoform, which includes part of intron 32 (*TAF1-32i*).

Aim: Our study aimed to further investigate the transcriptional alterations caused by the *SVA* insertion by i) determining the presence and levels of the alternative *TAF1* transcript in various types of cells from patients and controls and ii) correlating *TAF1-32i* transcript levels in XDP patients with the *SVA* repeat number, age at disease onset (AAO), disease duration, or age at blood collection.

Objectives: To determine the presence and the expression levels of the *TAF1-32i* in samples from XDP patients and healthy individuals and sequence the deep intronic region included in this transcript.

Methods: We first extracted RNA from samples from XDP patients and healthy controls (blood, fibroblasts, and induced pluripotent stem cells (iPSCs) including those with the *SVA* edited out), and other cell lines (SH-SY5Y and HEK293 cells) and reversely transcribed it to cDNA. The presence and expression levels of *TAF1-32i* were investigated using standard and quantitative PCR (qPCR), respectively. The partial sequences of the *TAF1-32i* transcript in XDP patients and healthy controls were then obtained through Sanger sequencing. To determine whether the *TAF1-32i* transcript undergoes non-sense-mediated mRNA decay (NMD), we compared *TAF1-32i* expression between untreated and cycloheximide (CHX)-treated iPSCs.

Results: The *TAF1-32i* transcript was present in non-carriers of the *SVA* insertion given that it was detected in fibroblasts, iPSCs, and blood samples obtained from healthy individuals as well as SH-SY5Y and HEK293 cells. However, the expression levels of this alternative *TAF1* transcript were lower compared to those from XDP patients. The expression levels of the *TAF1-32i* transcript were also lower in patient-derived iPSCs wherein the *SVA* had been edited out. The expression of the aberrant *TAF1* transcript derived from blood of 50 XDP patients showed no correlation with *SVA* repeat number, AAO, disease duration, or age at sample collection.

Sanger sequencing of the resulting *TAF1* amplicons revealed that the deep intronic region of *TAF1-32i* starts at nucleotide position 15,560 from the last nucleotide in exon 32, and this sequence was observed among different cell types, patients, and controls. Treatment of healthy control- and patient-derived iPSCs with CHX showed increased *TAF1-32i* transcript compared to untreated cells.

Conclusion: The *TAF1-32i* isoform exists in all analyzed individuals and cell types, and the 5' end of the retained region within intron 32 is always identical. Nevertheless, the expression of this *TAF1* isoform is significantly lower in controls compared to patients. Given that upon CHX treatment, levels of this transcript were higher in cells from XDP patients than in controls, it is plausible that the XDP-specific *SVA* increases the synthesis of this ubiquitously expressed transcript.

667

Long-term safety and efficacy of apomorphine sublingual film for “OFF” episodes in parkinson’s disease

Stewart A. Factor¹, William G. Ondo², Stuart Isaacson³, Ian Zhang⁴, Eric Pappert⁴, Bradford Navia⁴

¹Emory University, Atlanta, Georgia, United States; ²Methodist Neurological Institute, Houston, United States; ³Parkinson’s Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, United States; ⁴Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, United States

Objective: Evaluate long-term safety (LTS), tolerability, and efficacy of apomorphine sublingual film (APL) or on-demand treatment of “OFF” episodes in patients with Parkinson’s disease (PD).

Background: In a 12-wk pivotal study, APL was efficacious and generally well tolerated for treatment of “OFF” episodes in PD.

Methods: An ongoing, open-label, Phase 3 study (NCT02542696) enrolled patients with PD (new or rollover from prior studies) and “OFF” episodes while on stable PD medications. APL dose titration occurred in patients who were “OFF” to determine the effective and tolerable dose (10–35 mg; 5-mg increments) that converted them to FULL “ON” within 45 min. In the LTS phase, patients self-administered their titrated APL dose for up to 5 “OFF” episodes/d. Endpoints included



TEAEs in the LTS phase (primary), change from predose in MDS-UPDRS Part III or Part IV score, percentage of patients with self-rated FULL "ON" within 30 min postdose at in-office visits or by home diary, and Clinical and Patient Global Impression of Improvement (CGI-I, PGI-I) at wks 24, 36, and 48.

Results: This analysis (data cut 30Sep2020) evaluated 397 patients who received ≥ 1 APL dose (40 %, 24 %, and 11 % for >6 , >12 , and >24 mos) during the LTS phase; 65 % of patients were titrated to FULL "ON" at 10–20 mg (most common: 15 mg). TEAEs occurred in 84 % of patients, most (58 %) were mild, and the most common (>5 %) were nausea (21 %), fall (8 %), oral mucosal erythema (7 %), somnolence (7 %), dizziness, dyskinesia, fatigue, lip swelling, mouth ulceration, and yawning (6 % each). TEAEs leading to discontinuation occurred in 35 % of patients; the most common (>5 %) was nausea (6 %). Deaths occurred in 5 patients during the LTS phase; none were drug related. At wk 24, changes from predose in mean MDS-UPDRS Part III scores at 15, 30, and 60 min postdose were -13.9 , -21.4 , and -20.2 points, respectively. Similar results were observed at wks 36 and 48. Patient-rated FULL "ON" was observed in 76–83 % of patients within 30 min postdose through 48 wks. The majority of patients demonstrated improved CGI-I (61–69 %) and PGI-I (63–65 %) responses, and the majority achieved FULL "ON" responses by home diary (81–89 %) without troublesome dyskinesia through 48 wks.

Conclusion: Interim results up to 48 wks showed that repeated and chronic use of apomorphine sublingual film is well tolerated and effective as an on-demand treatment for "OFF" episodes in patients with PD.

677

Early-Onset Parkinson's disease with initial spastic paraparesis and hyperreflexia caused by compound heterozygous PRKN-gene exon 2 and 4 deletions

Ida Jensen¹, Corinna Hendrich², Martin Klietz¹, Georg Berding³, Günter Ulrich Höglinger¹, Florian Wegner¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Humangenetik, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Nuklearmedizin, Hannover, Deutschland

Background: Pathogenic variants in the Parkin-gene (*PRKN*) are among the most common causes for Early Onset Parkinson's disease (EOPD). Patients with EOPD can present with atypical clinical features and misdiagnosis is frequent.

Aims: Here we report clinical phenotype, imaging features and treatment response of a 35-year old male patient with EOPD caused by a compound heterozygous *PRKN*-gene deletion of exons 2 and 4.

Clinical presentation: After initial diagnosis of stiff person syndrome the patient was admitted to our department for a second opinion after eight years of untreated disease progression. He presented with prominent spastic paraparesis pronounced on the right side and hyperreflexia as well as Parkinsonism with rigidity predominantly affecting the upper limbs, bradykinesia and resting tremor.

Methods/results: In the diagnostic assessment, magnetic evoked potentials to the anterior tibial muscles showed a low amplitude on the right side, compatible with pyramidal tract disturbance. However, MRI of the head and the spine did not show any pathologies or atrophy. A [¹²³I] FP-CIT SPECT scan revealed profoundly and left-pronounced reduced striatal uptake suggesting a neurodegenerative Parkinson syndrome.

Even though an acute levodopa challenge did not show marked improvement of symptoms, the chronic levodopa challenge with up to 450 mg/day significantly reduced the rigidity and bradykinesia. Surprisingly, spastic paraparesis and hyperreflexia diminished under dopaminergic treatment. Finally, genetic analysis by next generation sequencing confirmed compound heterozygous deletions of exon 2 (NM_004562.3: c.(7+1_8-1)_(171+1_172-1)del p.?) and 4 (NM_004562.3: c.(412+1_413-1)_(534+1_535-1)del p.?) in the *PRKN*-gene.

Conclusions: As presented in this case, the awareness for atypical clinical symptoms of EOPD is essential to prevent misdiagnosis in young patients.

Veränderungen elektrischer Gewebeeigenschaften im Verlauf von sechs Wochen Tiefer Hirnstimulation im Tiermodell der Ratte

Felix Bernsdorff¹, Julius Zimmermann², Jennifer Lanto³, Nils Arbeiter², Mareike Fauser³, Michael Dau⁴, Kathrin Badstübner-Meeske³, Christian Bahls², Ursula van Rienen^{2,5,6}, Alexander Storch³, Maria Kober³

¹Universitätsmedizin Rostock Zentrum für Nervenheilkunde Klinik für Neurologie und Poliklinik, Rostock, Deutschland;

²Universität Rostock Institut für Allgemeine Elektrotechnik, Rostock, Deutschland; ³Universitätsmedizin Rostock Zentrum für Nervenheilkunde Klinik für Neurologie und Poliklinik, Rostock, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Rostock, Deutschland; ⁵Universität Rostock, Department Leben, Licht & Materie, Rostock, Deutschland; ⁶Universität Rostock, Department Altern des Individuums und der Gesellschaft, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Die Tiefe Hirnstimulation ist eine hochwirksame und gut etablierte Therapie zur Behandlung von Bewegungsstörungen.

Ziele: Die genauen Wirkmechanismen sind bis heute nicht vollständig geklärt. Zur Verbesserung der Effektivität und Verminderung der Nebenwirkungen sind weitere Untersuchungen auch an Modellsystemen notwendig.

Fragestellung: So ist bis heute unklar, welche Strukturen direkt vom elektromagnetischen Feld der Stimulation erfasst werden und ob sich dieses Feld im Verlauf der mehrjährigen Therapie und somit die Stimulation verschiedener Strukturen über die Zeit verändert.

Methoden: In einem Tiermodell der Ratte wurden Impedanz Spektren im 6-wöchigen Verlauf nach Implantation im *Nucleus subthalamicus* mit verschiedenen Elektroden systemen gemessen.

Ergebnisse: Signifikante Veränderungen traten lediglich innerhalb der ersten 1-2 Wochen auf und die elektrischen Gewebeeigenschaften blieben über insgesamt 6 Wochen nach Implantation unter Stimulationsbedingungen stabil.

Schlussfolgerungen: Die Studie zeigt, dass nach der initialen Stimulationsphase keine kontinuierlichen Veränderungen der elektrischen Gewebeeigenschaften durch chronische Stimulation im *Nucleus subthalamicus* auftreten. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine Anpassung der Stimulationsparameter lediglich im Rahmen des progredienten Krankheitsverlaufs notwendig ist.

Funding: Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – SFB-1270 - 299150580."



776

Progressive autonomic skin dysfunction in early Parkinson's disease: first results from a two-year prospective observational multicenter study

Timo Siepmann¹, Martin Arndt², Annahita Sedghi², Sylvia Buchmann³, Cornelia Skowronek⁴, Wagner Zago⁵, Tamás Horváth⁶, Szabolcs Szatmári⁶, Dániel Bereczki⁶, Annamária Takáts⁶, Warunya Woranush⁷, Mats Moskopp⁸, Roy Freeman⁹, Christopher Gibbons⁹, Heinz Reichmann², Volker Pütz², Kristian Barlinn², Alexandra Pintér⁶, Ben Illigens⁹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ³Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁵Prothema Biosciences Inc, San Francisco, United States; ⁶Semmelweis University, Hungary, Deutschland; ⁷University Hospital Carl Gustav Carus, Institute of Physiology, Dresden, Deutschland; ⁸Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Deutschland; ⁹Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, United States

Background: Detection of prodromal and early Parkinson's disease is challenging. While the pathophysiology of autonomic nervous system involvement in PD is not fully understood, accumulating evidence from skin biopsy studies suggests that in early disease stages alpha-synuclein depositions lead to structural impairment of small autonomic skin nerve fibers. We previously showed that the functional integrity of pilomotor and sudomotor autonomic nerve fibers can be assessed by quantitative analysis of local responses to controlled stimulation of a cutaneous axon-reflex.

Aims: To provide a comprehensive prospective characterization of autonomic skin function in patients with early PD.

Research Question: We tested the hypothesis that quantitative axon-reflex assessment of autonomic small nerve fibers might constitute a useful diagnostic tool to assess peripheral autonomic nervous system pathology in patients with early PD and monitor disease progression over time.

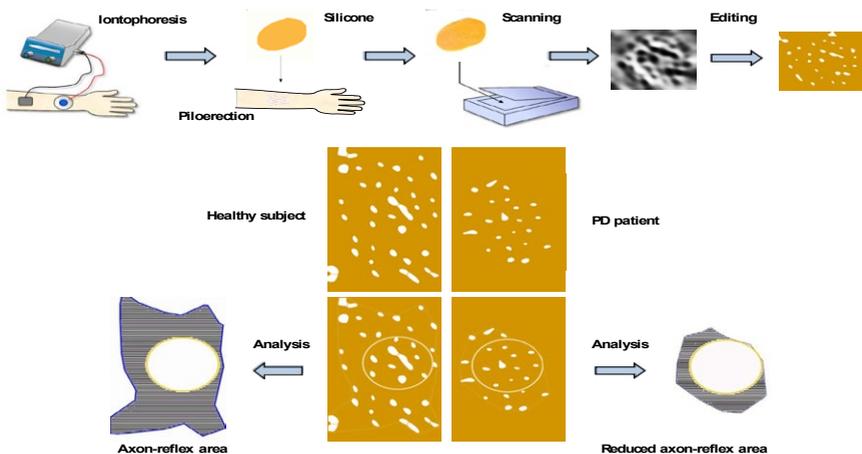


Figure 1. Modified Quantitative Pilomotor Axon-Reflex Test.

Pilomotor response quantified via the QPART image analysis technique; A. Photographs of erect hair follicle impressions are taken after iontophoresis of phenylephrine to evoke axon-reflex mediated pilomotor response; B. image analysis was improved using an automated analysis algorithm and artifact removal procedure. Post editing images show a reduced axon-reflex area in a subject with PD (B, right side) and normal pilomotor response in a healthy subject (A, left side).

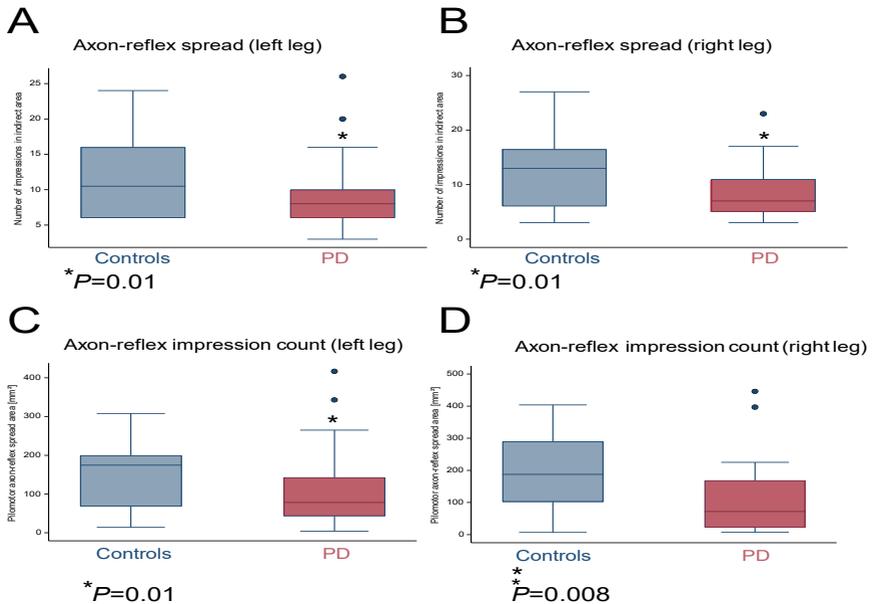


Figure 2. Pilomotor function impairment in PD versus healthy controls. Pilomotor function was reduced in PD patients when compared to healthy control subjects at baseline when quantified via number of erect hair follicle impressions in the indirect area in A the left leg and B the right leg. This was also true when numbers of impressions were quantified in the axon-reflex skin region in A the left leg and B the right leg. Box-and-whisker plot display sample mean (horizontal bar) and interquartile range from first to third quartiles (shadowed area). Whiskers indicate adjacent values (defined as $\pm 1.5 \times \text{IQR}$). Outliers above whisker were removed from plot; p-values refer to difference in predictive margins.

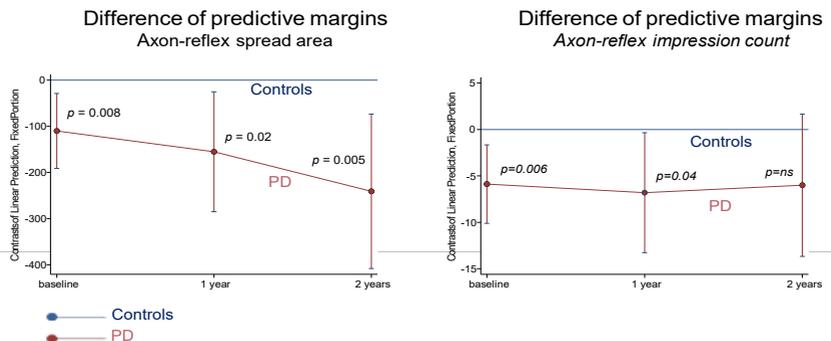


Figure 3. Progression of pilomotor dysfunction in PD patients. Contrasts of predictive margins were plotted with a reference line at zero indicating no difference. Predictive margins differed at all time points when pilomotor function was assessed via spatial spread of axon-reflex (axon-reflex spread area) and number of impressions in indirect area (axon-reflex impression count).



Methods: We enrolled male and female patients with mild PD (Hoehn and Yahr score 1–2) as well as healthy control subjects from university hospital-based PD outpatient clinics at four study sites in Germany, Hungary and the United States into a prospective observations study.

We evaluated study participants for pilomotor function via quantitative pilomotor axon-reflex test (QPART, detailed description in Figure 1), for sudomotor function via quantitative direct and indirect sudomotor axon-reflex test and for neurocardiac function via heart rate variability at baseline, after two weeks, one year and two years. A new automated image segmentation algorithm was used for image analysis of axon-reflex responses. We also evaluated progression of disease-related symptoms. Clinicaltrials.gov identifier: NCT0304376

Results: We report data from 35 (out of 50) participants, of which 23 were PD patients (60 % females), mean ages 62.4 (7.4, SD) and 12 were healthy controls (75 % females), aged 59–5 (5.8) years ($p=ns$). Pilomotor function was reduced in PD patients compared to control subjects at baseline when quantified via number of erect hair follicle impressions in the axon-reflex skin area or spatial spread of the axon-reflex (Figure 2).

This impairment correlated with progression of motor symptoms ($r=-0.55$, $p=0.003$) and increased over the course of two years (Figure 3). Repeated pilomotor assessment two weeks after study entry showed no differences to baseline suggesting reliability ($p=ns$) and did not display lateralization in the side-to-side comparison ($p=ns$). Sudomotor and neurocardiac function were not different between PD patients and controls ($p=ns$).

Conclusion: Our results support the utility of pilomotor nerve fiber function assessment as a non-invasive diagnostic tool to detect PD-related autonomic neuropathy, monitor disease progression and potentially evaluate response to disease modifying treatment. Furthermore, our observations indicate that adrenergic pilomotor nerve fibers display more severe affection in the course of PD than cholinergic sudomotor fibers.

782

Neuroborreliosis mimicking atypical Parkinson syndrome

Markus Addo Lenglinger¹, Edith Vandieken¹, Mustafa Kilic¹, Ralf Linker¹, Zacharias Kohl¹

¹medbo Klinik und Poliklinik für Neurologie Bezirksklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Background: Atypical Parkinson syndromes comprise a group of neurodegenerative diseases clinically and neuropathologically distinct from idiopathic Parkinson disease. It includes dementia with Lewy-bodies (DLB), progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). The latter is further specified as MSA-C, with salient cerebellar symptoms, or MSA-P, which presents with a parkinsonian phenotype, both further characterized by prominent dysautonomia.

Furthermore, these neurodegenerative diseases must be distinguished from parkinsonism caused by vascular disease (subcortical atherosclerosis), medication, toxins, trauma, or, more rarely, by infections.

Case Report: A 79-year-old male patient was admitted to our clinic with a dropped head syndrome, progressing over 2 years. Additionally, he reported gait disturbances including repeated falls, daytime sleepiness and short-term memory loss. The clinical examination revealed a flaccid paresis of cervical spine extensors and, to a lesser extent, of the left sternocleidomastoid muscle, combined with a hypokinetic syndrome including parkinsonian gait, camptocormia and postural instability. Furthermore, inspiratory stridor, hyposmia, lower limb hyperreflexia, and short-term verbal memory deficits were present. Nevertheless, disturbances of the autonomic system (orthostatic hypotension, urinary incontinence and/or urinary retention, erectile dysfunction) were not detected.

Results: A spinal tap was performed revealing lymphomonocytic pleocytosis (120 cells/ μ l) and increased cerebrospinal fluid (CSF) protein (633mg/l), as well as intrathecal IgM and IgG synthesis. Suspecting an infectious cause, we initiated an empirical treatment with aciclovir and ceftriaxone. Further CSF studies finally revealed intrathecal anti-Borrelia burgdorferi antibodies with an antibody index of 7.2 (normal < 2.0). Imaging studies (MRI) showed multiple T2w/FLAIR hyperin-

tensities in supratentorial white matter and in the pons, most likely resembling hypertensive microangiopathy, as well as global atrophy, including, but not restricted to atrophy of the mesencephalon. Screening for orthostatic hypotension (Schellong test) and residual urine sonography were unremarkable. Upon diagnosis of neuroborreliosis, the patient was treated with intravenous ceftriaxone 2g per day for cumulatively 16 days.

The patient showed partial but significant improvement of motor symptoms within a week. We related the inspiratory stridor to flaccid paresis of the cervical muscles, potentially based on cervical radiculoneuritis. While further symptoms clearly pointed to atypical Parkinson syndromes, the diagnostic criteria for multiple system atrophy were not fulfilled.

Conclusion: Lyme disease is a bacterial infection known for its versatile clinical manifestations. It may often go unnoticed, especially in its chronic stage. Although the disease is common in central Europe, its multifaceted manifestations may lead to mis- or underdiagnosis. It has therefore been called a “great chameleon”. [Santino et al., *Neurol Sci*, 2010].

The case presented shows that neuroborreliosis can even mimic atypical Parkinson syndromes, and stresses the relevance of CSF analysis for differential diagnosis in various types of movement disorders. In our case, symptoms were initially indicative of MSA-P. However, without autonomic failure, the obligatory criteria for MSA, further diagnostics were initiated eventually revealing an infectious cause of the Parkinson syndrome.

808

Cerebral Microstructural Alterations in Patients With Early Parkinson's Disease Detected With Quantitative Magnetic Resonance Measurements

Martin Klietz¹, Handan Elaman¹, Nima Mahmoudi², Patrick Nösel², Mareike Ahlswede², Florian Wegner¹, Günter U. Höglinger¹, Heinrich Lanfermann², Xiaoqi Ding²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Neuroradiologie, Hanover, Deutschland

Objective: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the elderly. In early stages of PD, patients typically display normal brain magnet resonance imaging (MRI) in routine screening. Advanced imaging approaches are necessary to discriminate early PD patients from healthy controls. In this study, microstructural changes in relevant brain regions of early PD patients were investigated by using quantitative MRI methods.

Methods: Cerebral MRI at 3T was performed on 20 PD patients in early stages and 20 age and sex matched healthy controls. Brain relative proton density, T1, T2, and T2 relaxation times were measured in 14 regions of interest (ROIs) in each hemisphere and compared between patients and controls to estimate PD related alterations.

Results: In comparison to matched healthy controls, the PD patients revealed decreased relative proton density in contralateral prefrontal subcortical area, upper and lower pons, in ipsilateral globus pallidus, and bilaterally in splenium corporis callosi, caudate nucleus, putamen, thalamus, and mesencephalon. The T1 relaxation time was increased in contralateral prefrontal subcortical area and centrum semiovale, putamen, nucleus caudatus and mesencephalon, whereas T2 relaxation time was elevated in upper pons bilaterally and in centrum semiovale ipsilaterally. T2 relaxation time did not show significant changes.

Conclusion: Early Parkinson's disease is associated with a distinct profile of brain microstructural changes which may relate to clinical symptoms. The quantitative MR method used in this study may be useful in early diagnosis of Parkinson's disease.

Limitations of this study include a small sample size and manual selection of the ROIs. Atlas-based or statistical mapping methods would be an alternative for an objective evaluation. More studies are necessary to validate the measurement methods for clinical use in diagnostics of early Parkinson's disease.



Schlaganfall

66

Kontrastneurotoxizität und seine Assoziation mit symptomatischer intrakranieller Blutung nach mechanischer Thrombektomie

Edgar Rodolfo Lopez Navarro¹, Christofer Delfs², Andrea Jarre², Vivian Sanio², Götz Greif³, Jose Gutierrez⁴, E. Bernd Ringelstein⁵, Sven Meuth⁶, Carl-Albrecht Haensch^{3,7}, Adrian Ringelstein², Marius Ringelstein^{6,8}

¹Johanna Etienne Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Neuss, Deutschland; ²Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Mönchengladbach, Deutschland; ³Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Neurologie, Mönchengladbach, Deutschland; ⁴Columbia University Irving Medical Center, Department of Neurology, New York, United States; ⁵Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Deutschland; ⁸LVR-Klinikum Düsseldorf - Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die symptomatische intrakranielle Blutung (sICB) ist die gefürchtetste Komplikation der mechanischen Thrombektomie (MT). Einige klinische und radiologische Parameter sind bekannte Prädiktoren von sICB. Angesichts der schwerwiegenden kurz- und langfristigen Folgen von sICB, einschließlich einer höheren Sterblichkeit, ist es wichtig, veränderbare Faktoren zu identifizieren, die mit dem Risiko von sICB verbunden sind, um die derzeitigen Verfahren zu optimieren.

Ziele: Ziel dieser retrospektiven monozentrischen Studie war es, die Rolle des bei MT verwendeten Kontrastmittels und seine Assoziation mit sICB zu bewerten und die bereits bekannten Prädiktoren für sICB nach MT wie ASPECTS und Hyperglykämie zu bestätigen.

Fragestellung: zu bewerten, ob die Kontrastmenge mit symptomatischer intrakranieller Blutung bei Patienten und Patientinnen mit akutem ischämischem Schlaganfall assoziiert ist und mit MT behandelt wurden.

Methoden: Von März 2017 bis März 2020 wurden konsekutive Patienten und Patientinnen mit akutem ischämischem Schlaganfall und bestätigtem proximalen Gefäßverschluss, die mit MT behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Demografische, klinische und radiologische Variablen und thrombektomie-spezifische Parameter wurden überprüft. Eine univariate Analyse wurde durchgeführt, und statistisch signifikante Variablen wurden in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um unabhängige Faktoren für die Vorhersage von sICB zu identifizieren.

Ergebnisse: 236 Patienten und Patientinnen mit bestätigtem Grossgefäßverschluss wurden eingeschlossen. 22 (9,3%) hatten sICB. Zu den univariaten Prädiktoren von sICB gehörten Diabetes mellitus, Glukose >11,1 mmol/L, Kreatinin-Clearance (CrCl) 30 ml/min/1,73, ASPECTS, akuter Verschluss der A. carotis interna, die Stentimplantation, die Tirofibananwendung, die Zeit vom Symptombeginn bis Leistenpunktion >4,5 Stunden und hoher Kontrastverbrauch. In der adjustierten Analyse waren ASPECTS <6 (OR 3.673, p=0.041) und die injizierte Kontrastmenge von 140 ml (OR 5.412, p=0.003) unabhängige Prädiktoren für sICB, aber nicht mehr Glukose >11.1 mmol/L (OR 1.467, p=0.584), CrCl 30 ml/min/1.73 (OR 4.177, p=0.069), akuter ACI-Verschluss (OR 2.079, p=0.181), Stent-Implantation (OR 0.465, p=0.512), Tirofiban-Anwendung (OR 5.164, p=0.167) und Zeit vom Symptombeginn bis zur Leistenpunktion (OR 1.453, p=0.514).

Schlussfolgerungen: Die Menge des verwendeten Kontrastmittels ist ein mit sICB assoziierter modifizierbarer Faktor. Dieser Zusammenhang ist neuartig in der akuten Behandlung mittels MT und kann mit der Neurotoxizität des Kontrastmittels zusammenhängen, das die Blut-Hirn-Schranke durchbricht.

Over the waves – stroke care performance in times of pandemic

Luise Gaßmann¹, David Haupenthal¹, Joji Kuramatsu¹, Bernd Kallmünzer¹, Stefan Schwab¹, Julia Köhn¹
¹Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland

Background: Early reperfusion is among the most important prognostic parameters in ischemic-stroke-treatment. The COVID-19 pandemic challenges emergency procedures and established workflows and may worsen quality measures. So far, reports on the degree of pandemic-induced changes in stroke care performance measures vary, and possible developments over time are unestablished.

Goal: To analyze the impact of the pandemic on intrahospital workflow time-intervals during different periods of the COVID-19-waves.

Methods: This single-centre study, analyzed patients admitted to the University-hospital Erlangen, who received reperfusion therapies due to ischemic stroke, i.e. intravenous thrombolysis or thrombectomy, and compared time-based performance measures during different periods of the pandemic. The periods of the different COVID-19 waves were defined using German incidence values: 03/2020-05/2020 wave-1, 09/2020-02/2021 wave-2, 03/2021-06/2021 wave-3. Door-to-needle-times and door-to-groin-times during different waves, and a reference-period in 2019 (pre-pandemic) were compared, using ANOVA for repeated measures.

Results: 64 patients were treated during wave-1 (6.4 patients/w), 147 during wave-2 (7.4 patients/w), 85 during wave-3 (6.1 patients/w), and 72 during the reference-period (7.2 patients/w). Door-to-needle-times did not differ between the 4 time-intervals. Door-to-groin-times (SD) significantly increased during wave-1 compared to the reference period (87.4 ± 43.5 vs. 69.2 ± 25.2 min), but returned to pre-pandemic times in wave-2 and wave-3 ($p > 0.05$).

Conclusions: Pandemic did not influence numbers of stroke patients treated with acute reperfusion therapies. While door-to-needle-times were similar between pandemic and pre-pandemic periods, door-to-groin-times significantly increased during wave-1. Yet, our data suggest, that we learned lessons and improved performance measures to pre-pandemic standards over the waves.

Geschlechter-spezifische Unterschiede bei Patienten und Patientinnen mit Thrombolysetherapie

Marie Schäbitz¹, Nele Klein¹, Leonard Wulff¹, Alkisti Kitsiou¹, Randolf Klingebiel², Anja Friedrich³, Sabine Oertelt-Prigione⁴, Anja Gerstner⁵, Ole Simon⁵, Frédéric Zuhorn¹, Andreas Rogalewski¹

¹Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Universitätsklinik für Neurologie, Bielefeld, Deutschland; ²Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Bielefeld, Deutschland; ³Universität Bielefeld, Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft, Bielefeld, Deutschland; ⁴Universität Bielefeld, AG 10 Geschlechtersensible Medizin, Medizinische Fakultät OWL, Bielefeld, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland

Hintergrund: In den letzten Jahren wurde die Bedeutung des ischämischen Schlaganfalls bei Frauen sowohl im klinischen als auch im öffentlichen Gesundheitswesen zunehmend erkannt. Frauen haben aufgrund höherer Lebenserwartung eine höhere Schlaganfallinzidenz, postmenopausal einen Anstieg der Schlaganfallinzidenz, häufigere Schlaganfall-Rezidive und eine höhere Mortalität. Frauen erhalten eine schlechtere Versorgungsqualität gemessen an Qualitätsparametern der Schlaganfallversorgung und werden seltener nach medikamentösen Leitlinien behandelt. Unerwartet ist auch, dass Frauen seltener eine Thrombolysetherapie erhalten als Männer.



Ziele: Ziel war es, Geschlechter-spezifische Analysen der Prozess- und Behandlungsparameter sowie des Langzeit-Outcomes in einem Maximalversorgerkrankenhaus bei Patient*Innen mit systemischer Thrombolysetherapie bei ischämischem Schlaganfall durchzuführen.

Methoden: Wir analysierten retrospektiv demographische Daten, klinische Behandlungsparameter, neuroradiologische Parameter einschließlich Infarktvolu-men, -lokalisation und -morphologie sowie das Ausmaß der zerebralen Mikroangiopathie. Es wurden Qualitätsparameter aller thrombolysierten Patient*Innen (N=815; 47,6 % Frauen) in einem großen deutschen Maximalversorger-Klinikum zwischen 01/2017 und 06/2020 ausgewertet. Das Langzeitergebnis wurde mittels standardisierter Telefonbefragung evaluiert.

Ergebnisse: Frauen waren in unserer Kohorte signifikant älter als Männer (78,3±12,5 versus 72,4±13,1 Jahre; p<0,001). Sie waren seltener innerhalb der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn in der Klinik (62,7 % vs. 70,7 %, p=0,030). Die door-to-needle time (DNT) war bei Frauen höher als bei Männern (Unterschied im Median 5 Minuten; Z=3,228; p=0,001). Frauen hatten höhere NIHSS Scores bei Aufnahme (Median 6 vs. 5; Z=4,636; p<0,001), hatten seltener einen Diabetes mellitus (18,3 % vs. 28,3 %; p=0,001) und eine höhere Komplikationsrate (40,7 % vs. 31,6 %; p=0,001). Es wurde bei Frauen seltener ein MRT durchgeführt (29,6 % vs. 40,8 %; p=0,001), jedoch häufiger bei durchgeführtem MRT ein Infarkt nachgewiesen (37,4 % vs. 25,9 %; p=0,037). Die Verlaufparameter - gemessen mittels modified Rankin Scale sowie einem standardisierten, präferenzbasierten Verfahren zur Erhebung des Gesundheitszustands in fünf Dimension (EQ-5D-5L-Index) - ergab ein signifikant schlechteres Langzeit-Outcome bei Frauen. Aufgrund des signifikanten Altersunterschiedes erfolgten Alters-korrigierte Analysen. In der Gruppe der Patienten und Patientinnen bis einschließlich 78 Jahre (Median der Gesamtpopulation) hatten Frauen seltener einen Diabetes mellitus (16,8 % vs. 26,7 %; p=0,018) und häufiger einen Infarktnachweis im MRT (ohne Unterschied in der Häufigkeit der Durchführung) (38,3 % vs. 25,8 %; p=0,039). Bei Patienten und Patientinnen im Alter von 79-86 Jahren ohne Altersunterschied zwischen den Geschlechtergruppen zeigten Frauen einen signifikant höheren Anteil an kryptogenen Schlaganfällen (35,7 % vs. 14,0 %; p=0,002). Darüber hinaus hatten Frauen eine längere DNT (Median 46 vs. 37 Minuten; Z=2,815; p=0,005), hatten seltener einen Diabetes mellitus (17,4 % vs. 31,4 %; p=0,012), wiesen unterschiedliche Grade der zerebralen Mikroangiopathie auf (Abbildung 1) und zeigten ein schlechteres Langzeit-Outcome, gemessen am EQ-5D-5L-Index (Median 0,550 vs. 0,865; p=0,021).

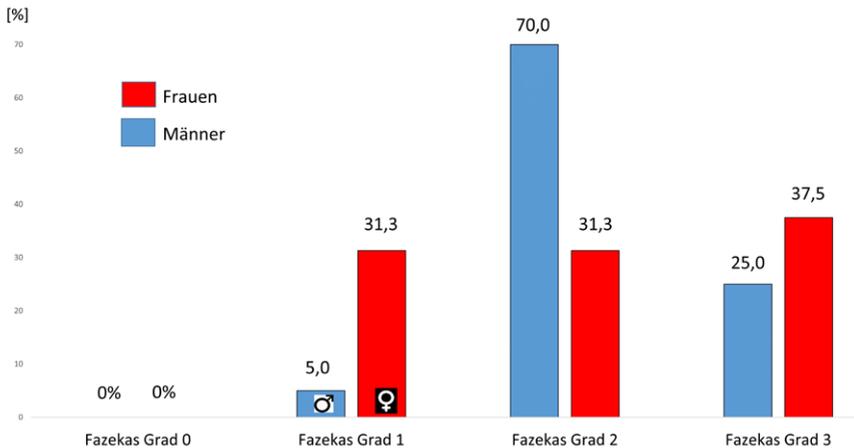


Abbildung 1. Verteilung des Ausmaßes der zerebralen Mikroangiopathie gemessen an der Einteilung nach Fazekas. Grad 0: keine Mikroangiopathie; Grad 1: punktförmige Mikroangiopathie; Grad 2: fleckförmige Mikroangiopathie; Grad 3: konfluierende Mikroangiopathie Verteilung bei Patient*Innen zwischen 79 und 86 Jahren mit erfolgtem MRT (N=46)

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigt, dass im klinischen Alltag signifikante Geschlechter-spezifische Unterschiede in der präklinischen und intrahospitalen Schlaganfallversorgung existieren. Diese sind zu einem gewissen Teil durch ein höheres Alter bei Frauen erklärbar. Alterskorrigiert weisen insbesondere ältere Frauen nach einer intravenösen Thrombolyse ein schlechteres Langzeitergebnis auf. Die Unterschiede beinhalten die DNT, die ätiologische Klassifikation und setzen sich im Langzeitergebnis fort. Diese Daten sind von großer Relevanz, um Frauen eine gleichwertige Qualität der Behandlung zu ermöglichen. Diese Daten legen nahe, die Prozesse auf Ursachen der Geschlechter-spezifischen Unterschiede zu überprüfen und diese – sofern möglich - zu korrigieren.

187

Development of a reversible cerebral vasoconstriction syndrome after glucocorticoid increase due to relapses in rheumatoid arthritis - a case report

Deborah Katharina Erhart¹, Albert C. Ludolph¹, Katharina Althaus¹

¹University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Deutschland

Background: Precipitating factors of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) include the use of vasoconstrictive (serotonergic or sympathomimetic) and illicit drugs, immunosuppressants (tacrolimus or cyclophosphamide) or postpartum condition. In 85-100 % of cases, recurrent episodes of thunderclap headache (TCH) occur at the onset of the disease. This is an important aspect with regard to the differential diagnosis of vasoconstriction. The most important differential diagnosis of RCVS is primary angiitis of the central nervous system (PACNS), which tends to be associated with dull and persistent headache and is characterized by irreversibility of vascular stenoses.

PACNS is treated with immunosuppressants, mainly glucocorticoids. In RCVS-patients, glucocorticoids are often administered out of concern that PACNS may be overlooked. But in RCVS-patients, this can lead to further clinical-radiological disease progression with mainly increased ischemic infarcts and worse outcome as mapped on the modified Rankin scale.

Case report: Over the last two years, a 67-year-old female patient presented with recurrent ischemic events each time after prednisolone-uptake (intake of 15 mg/day) due to rheumatoid arthritis. Other medications included pantoprazole, non-steroidal anti-inflammatory drugs, statin, a tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) inhibitor and vitamin K-antagonist, as paradoxical emboli due to heterozygous factor II mutation and right-left shunt were initially thought. During the last inpatient stay, sudden leg-stressed left-sided hemiparesis occurred twice. TCH was denied.

Computed tomography revealed vascular stenosis in the A2-segment of the right anterior cerebral artery (ACA) with marked perfusion delay. In a later magnetic resonance imaging and conventional angiography, the vasoconstriction was regressed and, compared to the relatively pronounced perfusion delay, only a small ischemia was demarked. A lumbar puncture revealed no evidence of inflammatory cerebrospinal fluid findings (CSF). In the second incident, a vessel rupture of the right ACA could be detected.

After immediate therapy with intravenous nimodipine, the right ACA was completely visible again angiographically. Intravenous nimodipine was switched to oral therapy during the course of the study. Follow-up with transcranial Doppler showed no evidence of vasospasm. Neurological deficits no longer occurred. We tried to phase out prednisolone therapy and, in consultation with the treating rheumatologist, switched to another TNF-alpha inhibitor.

Conclusion: An RCVS is only associated in up to 15 % without recurrent TCH episodes, as in our case. Based on the reversibility of the vasoconstrictions or vessel breaks during nimodipine therapy, the relatively small ischemic demarcation despite marked perfusion deficit and unremarkable CSF findings, we assumed RCVS rather than PACNS as causes of the ischemic strokes. Glucocorticoid therapy is associated with a worse outcome of RCVS. Normally, up to 90 % of cases have an mRS score of 0-1 at discharge. In RCVS, pathophysiology includes overactivation of the sympathetic nervous system as the cause of vascular stenoses that migrate from distal to proximal. Such overactivation may be enhanced by glucocorti-



coids, which may potentiate the vasoconstrictor effect of alpha-adrenergic agonists, endothelin or angiotensin II. In our case, however, we assume the glucocorticoids themselves to be the precipitating factor of RCVS. The patient's other daily medications haven't been described as triggering an RCVS yet and have been taken for years before.

200

Anle138b attenuates enhanced posthypoxic α -syn aggregation and activation of the detrimental PERK arm of the UPR

Aaron T. Fehr¹, Jörg B. Schulz^{1,2}, Aaron Voigt^{1,2}, Pardes Habib^{1,2}

¹RWTH Aachen University Hospital, Medical Faculty, Department of Neurology, Aachen, Deutschland; ²Forschungszentrum Jülich GmbH and RWTH Aachen University, JARA-BRAIN Institute of Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Aachen, Deutschland

Background and objectives: Recent Epidemiological findings suggest that besides post-stroke cognitive impairments (PSCI), cerebral ischemia also increases the risk of developing Parkinson's disease (PD). The latter is characterized by pathologic depositions of α -synuclein in neurons resulting in a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Hypoxia/ischemia is attributed to induce ER stress leading to misfolding of proteins, which in turn might exacerbate or trigger aggregates of α -synuclein (α -syn). Accumulation of mis-/unfolded proteins initiates an adaptive mechanism termed as the unfolded protein response (UPR) to resolve ER stress. However, little is known about the impact of the duration and/or intensity of hypoxic stress and the modulation of the post-hypoxic UPR on α -syn aggregation.

Methods: We established a reliable protocol for acute, chronic and intermittent hypoxia and utilized a BifC-model to detect α -syn aggregation in *Drosophila melanogaster* and in HEK-cells. We assessed posthypoxic mortality rates, longevity, activity and cognitive functions as well as α -syn aggregation levels and gene expression levels of UPR markers. Furthermore, we analyzed the effects of α -synuclein aggregation inhibitor Anle138b on posthypoxic α -syn aggregation levels, UPR activation and longevity in *Drosophila melanogaster*.

Results: Hypoxia induced aggregation of α -syn in *Drosophila melanogaster* and HEK cells. We detected the highest aggregation levels after acute hypoxia compared to intermittent and chronic hypoxia. Posthypoxic aggregation of α -synuclein in *Drosophila melanogaster* resulted in significantly higher mortality rates and in markedly decreased life expectancy and lower daytime activity levels compared to control flies.

Moreover, we found significantly higher activation levels of the UPR compared to control flies, especially *Atf4* and *Gadd34*, representing the pro-apoptotic PERK branch. Administration of Anle138b abrogated the deleterious effects of α -syn aggregation on the overall life expectancy of the flies compared to DMSO controls by reducing α -syn aggregation levels and significantly decreasing mRNA expression levels of various UPR markers, especially *dPERK*, *Xrp1* and *Gadd34* of the pro-apoptotic PERK-branch of the UPR.

Conclusion: We provide evidence that transient severe hypoxia leads to more α -syn aggregation and activation of the detrimental PERK arm of the UPR than intermittent or chronic hypoxia. A significant reduction in posthypoxic α -syn aggregation and UPR activation by Anle138b suggests a promising potential of this inhibitor in the treatment of PSCI and PD.

Evidenz digitaler Anwendungen in der Schlaganfallnachsorge – eine Übersicht

Richard Schmidt¹, Markus Wagner², Joseph Claßen^{1,3}, Dominik Michalski^{1,3}

¹Universität Leipzig / Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Gütersloh, Deutschland; ³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Die Akutversorgung des Schlaganfalls konnte durch die Etablierung von Stroke Units und die Anwendung rekanalisierender Verfahren deutlich verbessert werden. Im Bereich der Schlaganfallnachsorge bestehen aktuelle Herausforderungen darin, verbleibende Defizite zu reduzieren und sekundärpräventive Ansätze konsequent umzusetzen. Gegenwärtige Initiativen zielen auf die Etablierung einer qualitativ hochwertigen Nachsorge und deren assoziierter Versorgungsstrukturen ab. Erfahrungen mit bereits pilotierten digitalen Anwendungen im Herz-Kreislaufbereich und neue theoretische Überlegungen beziehen dabei auch digitale Anwendungen als unterstützende Werkzeuge einer patientenzentrierten Schlaganfallnachsorge ein.

Mobile Unterstützungssysteme können bei der Erfassung relevanter Risikofaktoren helfen, eine nachhaltige Lebensstilmodifikation begleiten, personalisierte Informationen zur Verfügung stellen oder adaptives Feedback für Betroffene liefern. Parallel zur steigenden Anzahl von angebotenen Diensten erscheinen wissenschaftliche Untersuchungen der eingesetzten digitalen Anwendungen sinnvoll, insbesondere um den Nutzen dieser zu beurteilen.

Zielstellung und Methoden: Diese Arbeit fasst die historische Entwicklung, die Ausrichtung und den Inhalt wissenschaftlicher Untersuchungen zu digitalen Angeboten im Schlaganfallbereich zusammen. Durch den Onlinedienst „Google Trends“ wurde die Häufigkeit des Suchbegriffs „stroke app“ untersucht. Anschließend wurde eine Literatursuche nach relevanten Veröffentlichungen letztmalig am 23.03.2022 in der Datenbank PubMed® durchgeführt (Publikationszeitraum: 2012 bis 2022). Zwei Bewerter überprüften die Suchergebnisse anhand vordefinierter Kriterien. Studien, die die Nachsorge des Schlaganfalls in Verbindung mit patientenbezogenen digitalen Anwendungen auf einem Endgerät (Telefon, Tablet, PC) mit/ohne externem Messgerät untersuchten, wurden eingeschlossen. Studien, die sich der Rehabilitation singularer Defizite widmeten, die einen Zeitraum von weniger als zwei Wochen nach Schlaganfall untersuchten, die Anwendungen lediglich innerhalb der (Rehabilitations-)Klinik testeten oder lediglich Entwicklungsprozesse/Funktionsweisen beschrieben, wurden nicht berücksichtigt. Für jede digitale Anwendung wurde lediglich die aktuellste Publikation berücksichtigt.

Ergebnisse: Die Anzahl der webbasierten Suchanfragen für den Begriff „stroke app“ verdoppelte sich zwischen 2012 und 2022. Im gleichen Zeitraum wurden 1760 Publikationen zu technologischen Interventionen im Schlaganfallbereich veröffentlicht. Während 2012 nur 82 Publikationen den Kriterien des angewendeten Stichwortfilters entsprachen, waren es 2022 bereits 291. Nach dem Ausschluss von Beiträgen, die keine Bewertung des Nutzens einschlossen, verblieben 26 Publikationen, darunter 7 Studienprotokolle. In Ergebnisberichten wurden digitale Anwendungen im Median 3 Monate eingesetzt. Dabei nutzten 14 Interventionen eine mobile App (mit/ohne Wearables), 6 nutzen eine Website und 8 eine SMS-Funktion/Audio-Nachrichten. Ein Großteil der Studien untersuchte digitale Anwendungen, die auf die Themen Bluthochdruck und Bewegungsmangel fokussierten, wobei nur 7 Anwendungen hierfür von Betroffenen selbst generierte Daten mittels Blutdruckmessgerät oder Schrittzähler erhoben. Die meisten Anwendungen arbeiteten monothematisch und widmen sich einem der drei Bereiche Monitoring, Kommunikation oder Motivation. Hierbei fanden sich Verbesserungen beispielsweise in den Parametern systolischer Blutdruck, Medikamentenadhärenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Schlussfolgerungen: Anhand der Anzahl von Suchanfragen ist ein wachsendes Interesse an mobilen digitalen Anwendungen im Bereich des Schlaganfalls erkennbar. Dem gegenüber steht eine begrenzte Anzahl an wissenschaftlichen Studien, die den Nutzen digitaler Anwendungen in der Schlaganfallnachsorge untersuchen. Die vorhandenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass Beeinträchtigungen und Risikofaktoren durch digitale Anwendungen positiv beeinflusst werden könnten.



Allerdings existieren kaum Studien zu Unterstützungssystemen, die mehrere, für die Nachsorge relevante Faktoren vereinen und sektorenübergreifend arbeiten. Weiterführende Studien sind daher notwendig, um die Machbarkeit komplexer Ansätze und den Nutzen digitaler Unterstützungssysteme für Betroffene aufzuzeigen sowie Versorgern evidenzbasierte Entscheidungen zu ermöglichen.

228

Endovaskuläre Therapie versus klinisches Management von cerebralen Infarkten verursacht durch einen Verschluss der A. cerebri posterior: Eine Meta-Analyse

Anne Berberich¹, Stephanos Finitis², Davide Strambo³, Patrik Michel³, Christian Herweh⁴, Lukas Meyer⁵, Uta Hanning⁵, Daniel Strbian⁶, Mohamad Abdalkader⁷, Raul G Nogueira Nogueira⁸, Volker Puetz^{9,10}, Daniel P.O. Kaiser^{10,11}, Marta Olive-Gadea¹², Marc Ribo¹², Isabel Fragata¹³, João Pedro Marto¹⁴, Michele Romoli¹⁵, Peter A. Ringleb¹⁶, Thanh N. Nguyen¹⁷, Simon Nagel^{16,18}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologie, Im Neuenheimer Feld 400, Heidelberg, Deutschland; ²Aristotle University of Thessaloniki, Department of Radiology, Thessaloniki, Greece; ³Lausanne University Hospital, Department of Neurology, Lausanne, Schweiz; ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland; ⁵Hamburg University Hospital, Department of Radiology, Hamburg, Deutschland; ⁶Helsinki University Hospital, Department of Neurology, Helsinki, Finland; ⁷Boston Medical Center, Department of Radiology, Boston, United States; ⁸University of Pittsburgh Medical Center, UPMC Stroke Institute, Pittsburgh, United States; ⁹Dresden University Hospital, Department of Neurology, Dresden, Deutschland; ¹⁰Dresden University Hospital, Dresden Neurovascular Center, Dresden, Deutschland; ¹¹Dresden University Hospital, Institute of Neuroradiology, Dresden, Deutschland; ¹²Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Stroke Unit, Department of Neurology, Barcelona, Spain; ¹³Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Department of Neuroradiology, Lisbon, Portugal; ¹⁴Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Department of Neurology, Lisbon, Portugal; ¹⁵Department of Neuroscience, Bufalini Hospital, Neurology and Stroke Unit, Cesena, Italy; ¹⁶Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologie, Heidelberg, Deutschland; ¹⁷Radiology Boston Medical Center, Department of Neurology, Boston, United States; ¹⁸Klinikum Ludwigshafen, Neurologie, Ludwigshafen, Deutschland

Hintergrund: Die endovaskuläre Therapie (EVT) wird zunehmend zur Behandlung von Schlaganfällen, die durch einen isolierten Verschluss der Arteria cerebri posterior verursacht sind, eingesetzt, auch wenn deren klinischer Nutzen bislang unklar bleibt.

Ziele und Fragestellung: In dieser Meta-Analyse wurde das funktionelle Ergebnis sowie die Sicherheit der endovaskulären Therapie gegenüber dem rein klinischen Management in der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Infarkten durch Posteriorverschlüsse analysiert.

Methoden: Wir führten eine Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Web of Science und Embase durch und suchten nach Artikeln von Patienten und Patientinnen mit isolierten Verschlüssen der A. cerebri posterior, die mit einer EVT oder rein klinischem Management behandelt wurden.

Der primäre Endpunkt der Analyse war das Erreichen eines Punktwertes auf der modifizierten Rankin Skala von 0-2 nach 3 Monaten. Sicherheitsendpunkte beinhalteten die Mortalitätsrate sowie die Inzidenz von symptomatischen intrakraniellen Blutungen.

Ergebnisse: Elf Artikel mit insgesamt 659 Patienten und Patientinnen wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen. Hier von wurden 318 Patienten und Patientinnen mit EVT und 341 Patienten und Patientinnen mit einem rein klinischen Management behandelt. Ein gutes funktionelles Ergebnis nach 3 Monaten wurde bei 62.1 % [95 % Konfidenzintervall (CI) 47.9-74.5] der Patienten und Patientinnen mit EVT und 49.9 % [95 % CI 39.4-60.4] der Patienten und Patientinnen mit klinischem Management erreicht. Die Mortalitätsrate lag bei 9.8 % [6.7-14.2] bei Patienten und Patientinnen mit EVT und 12.8 % [6.2-23.8] bei Patienten und Patientinnen mit klinischem Management. Symptomatische intrakranielle Blutungen

traten in 4.3 % [95 % CI 2.5- 7.3] der Patienten und Patientinnen mit EVT und 3.2 % [95 % CI 1.8-5.9] der Patienten und Patientinnen mit klinischem Management auf. Eine vergleichende Analyse wurde von Publikationen durchgeführt, die über beide Therapieformen berichtet haben, und ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass die endovaskuläre Therapie eine sichere Behandlung für Patienten und Patientinnen mit zerebralen Infarkten verursacht durch einen isolierten Verschluss der A. cerebri posterior ist. Es waren keine signifikanten Unterschiede in funktionellen oder Sicherheitsendpunkten zwischen den beiden Behandlungen nachweisbar. Dies unterstützt die Behandlung zukünftiger Patienten und Patientinnen in klinischen Studien zu distalen Gefäßverschlüssen. Weitere Analysen mit individuellen Patientendaten könnten zudem mögliche Subgruppen-spezifische Behandlungseffekte aufzeigen.

240

Disparities in the distribution of cortical brain infarcts on diffusion-weighted MRI – a hypothesis-generating approach to the burden of silent embolic stroke

Martin A. Schaller-Paule¹, Daniel Fritz¹, Jan Hendrik Schäfer¹, Elke Hattingen², Christian Foerch¹, Alexander Seiler¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt am Main, Deutschland

Background and aims: Clinical presentation of ischemic stroke (IS) depends on infarct location, volume, and its embedment into brain connectivity. In patients with covert cerebrovascular disease or proximal source of embolism, silent embolic brain infarction (SBI) may precede major stroke events with large-vessel occlusion. Therefore, closer characterization of particularly cortical SBI is essential for identifying affected patients and commencing adequate secondary prevention.

This study aimed to investigate disparities in the distribution pattern of cortical IS lesions in a consecutive sample of symptomatic stroke patients with the objective to assess potential predilection sites of cortical SBI.

Methods: We prospectively included all consecutive patients presenting in our tertiary care stroke center with acute IS within a 1-year period from January 1st to December 31st, 2018. Diffusion-weighted imaging (DWI) data were used to generate voxel-based lesion maps (VBLM) of all IS lesions, which were subsequently divided into lesion volume tertials. Ischemic lesions were assigned to atlas-based cortical regions-of-interest (ROIs) within middle cerebral artery (MCA) territory. Finally, IS frequency in each cortical ROI was related to the respective ROI volume to identify both frequently affected and underrepresented areas in the cerebral cortex.

Results: Of 633 patients with IS (mean age 70±14.7 years), for n=334 DWI was available for VBLM. Primary analysis revealed that small- (< 0.24 cc) and medium- (0.24 – 2,640 cc) sized IS lesions distributed predominantly along regions associated with sensorimotor or language function. Detailed analysis of cortical IS lesions within MCA territories allowed to approximate a frequency of missed cortical stroke lesions of up to 67 % in the right, and 69 % in the left hemisphere, respectively of up to 34 % and 39 %, depending on the model employed. In relation to their volume, primarily the frontal, temporal and occipital cortex were underrepresented with regard to the presence of ischemic lesions.

With increasing lesion size, lesions to areas associated with higher cortical functions (e.g., angular gyrus, planum temporale and opercular cortex) became clinically overt and lead to hospital admission. Distribution patterns were similar between small and medium-sized stroke lesions, as well as between the hemispheres.

Conclusions: Cortical brain infarcts in hospitalized patients are not dispersed equally but are predominantly located in brain structures associated with motor control, sensory and language function. In perspective, matching of underrepresented cerebral cortex regions to symptoms not yet associated with stroke warrants further exploration.

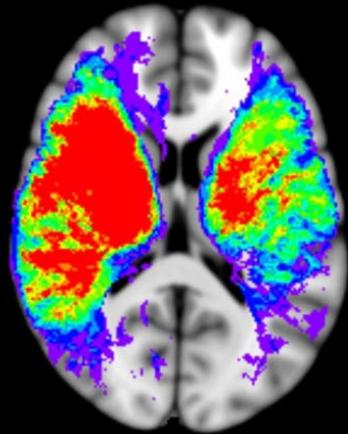


Automated ischemic lesion segmentation and non-linear co-registration to the MNI152 template

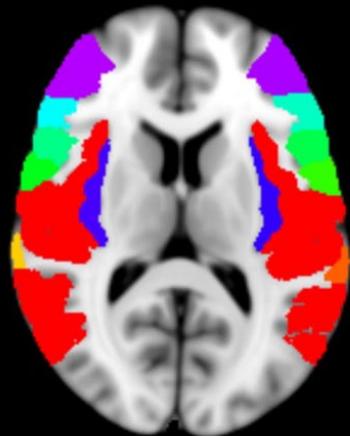
Manual lesion correction and stratification according to ischemic lesion volume (tertials)

Extraction of cortical atlas regions located in the MCA territory for generating cortical MCA-ROIs

Projection of ischemic lesions onto cortical MCA-ROIs



Lesion overlay



MCA-ROIs

Figure 1: The figure outlines the processing pipeline of DWI data.

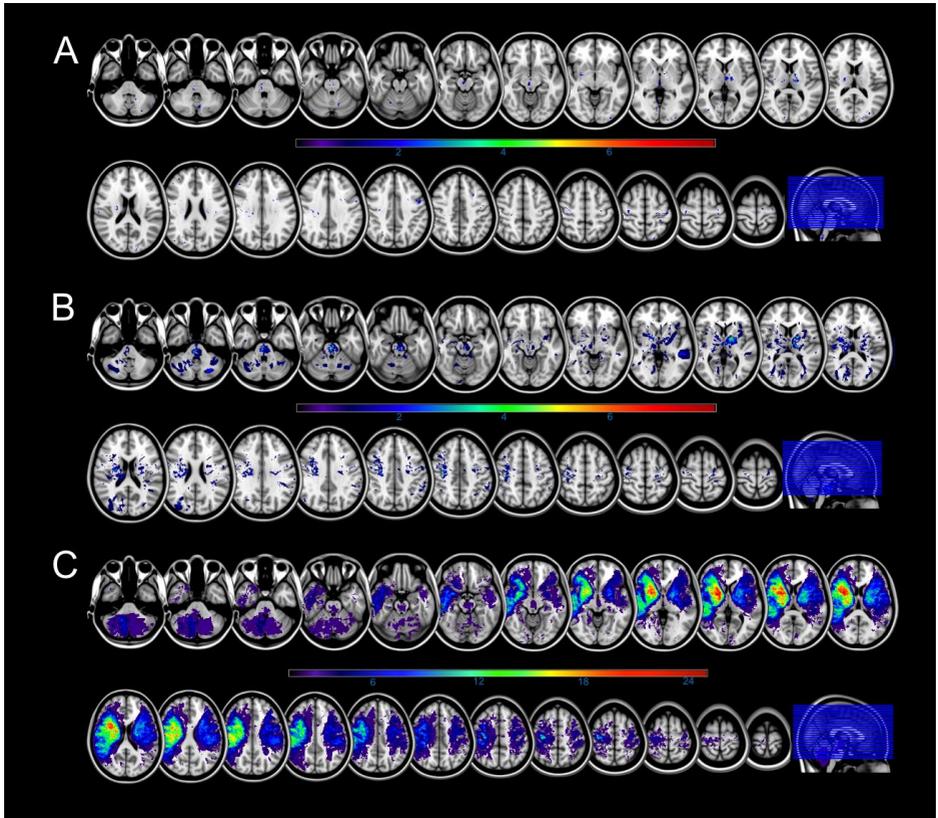


Figure 2: Lesion overlap based on MRI data of 334 patients. Based on tertials of the ischemic core volume, three groups are defined as small (A, $< 0.240\text{ cc}$), medium (B, $0.240 - 2,640\text{ cc}$) or large (C, $> 2,640\text{ cc}$). Equidistant slices in MNI152 standard space from $z = 32$ to $z = 147$.

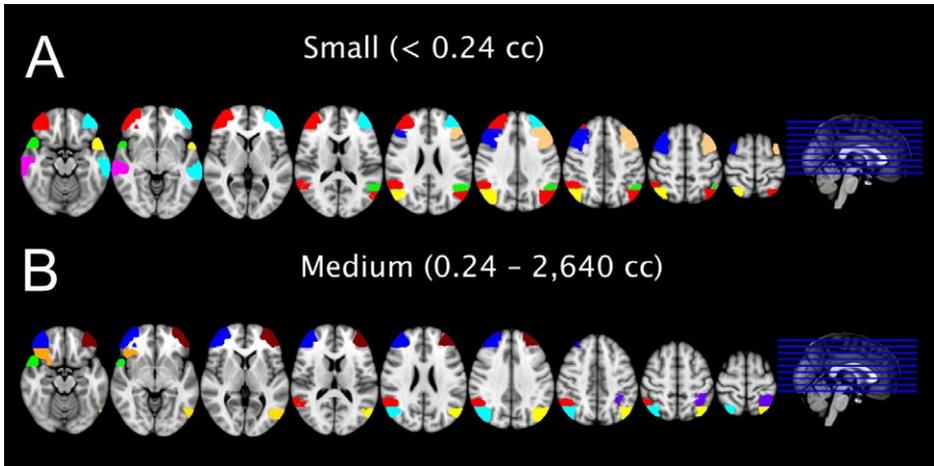


Figure 3: The figure demonstrates the top five regions-of-interest (ROI) of the HarvardOxford cortical atlas within the middle cerebral artery territory for each side, which were most underrepresented in relation to their volume among hospitalized patients.

241

Vertebralishypoplasie: Risikofaktor für rezidivierende transiente globale Amnesien?

Ralph Werner¹, Johannes Wöhrle¹

¹Katholisches Klinikum Koblenz-Montabaur, Klinik für Neurologie & Stroke Unit, Koblenz, Deutschland

Hintergrund: Das wesentliche klinische Merkmal der transienten globalen Amnesie (TGA) ist eine akute anterograde amnestische Störung mit einem auf wenige Minuten verkürzten Arbeitsgedächtnis, die spätestens nach 24 Stunden, meist schon deutlicher früher, spontan remittiert. Die Ätiologie des charakteristischen Syndroms ist bislang nicht geklärt. Etwa 10 % der Betroffenen erleiden mindestens 1 Rezidiv. Durch die Analyse von Time of flight-Magnetresonanz-Angiographien (TOF-MRA) hatten wir kürzlich gezeigt, dass Menschen, die eine TGA erlitten haben, im Vergleich zu Kontrollen signifikant häufiger eine Hypoplasie der rechten A. vertebralis aufweisen (zur Publikation eingereicht), was auf eine mindestens zum Teil hämodynamische Pathophysiologie hinweist.

Ziele und Fragestellung: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der o. g. Hypothese durch den Vergleich epidemiologischer und vaskulärer Befunde von Patientinnen und Patienten mit nur 1 TGA-Episode mit denen von Rezidivpatientinnen und -patienten.

Methoden: Die persönlichen Basisdaten (Alter und Geschlecht) sowie die TOF-MRA-Befunde von Menschen, die 2 oder mehr TGAs erlitten hatten, wurden mit denen einer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit erstmaliger TGA, die stationär in unserer Klinik behandelt worden waren, verglichen.

Ergebnisse: Bitte fügen Sie hier Ihren Text ein Zwischen 2008 und 2022 sahen wir 26 Menschen (15 Frauen, 11 Männer, F : M = 1,4) mit wiederholter TGA. 17 von Ihnen (10 Frauen, 7 Männer, F : M = 1,4) hatten 2, 9 (5 Frauen, 4 Männer, F : M = 1,3) hatten 3 Episoden. Das Durchschnittsalter bei der 1. Episode lag in der Gruppe mit 1 Rezidiv bei 66 Jahren und in der Gruppe mit 2 Rezidiven bei 63 Jahren. Diese epidemiologischen Daten unterschieden sich nicht signifikant von denen der

Kontrollkohorte mit 180 nur 1 Mal Erkrankten (104 Frauen, 76 Männer, F : M = 1,4, Durchschnittsalter 67 Jahre); in der Tendenz war allerdings das Manifestationsalter in Abhängigkeit von der Anzahl der Attacken niedriger. Der Durchmesser der rechten A. vertebralis (in der TOF-MRA) betrug in der Gruppe mit 2 Rezidiven 1,72 mm gegenüber 2,08 mm bei nur 1 TGA, während 206 neurologische Patientinnen und Patienten (ohne TGA oder zerebrovaskuläre Erkrankung), die in unserer vorhergehenden Studie als alters- und geschlechtsangepasste Kontrollgruppe gedient hatten, einen signifikant größeren Durchmesser von 2,35 mm aufwiesen ($p=0,004$). Vermutlich aufgrund der geringen Anzahl von nur 9 Zweitrezidiven war deren Unterschied zur Gruppe nur 1-mal Erkrankter statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerungen: Während sich Patientinnen und Patienten mit TGA-Rezidiven bezüglich ihres Geschlechts nicht und in Bezug auf das Manifestationsalter nur tendenziell von einer großen Kohorte mit jeweils nur 1 TGA unterschieden, war der Durchmesser der rechten A. vertebralis vor allem bei 2 Rezidiven deutlich kleiner im Vergleich zur Gruppe mit nur 1 Episode und nochmals erheblich geringer als in einer Kontrollgruppe ohne TGA.

Die graduelle Ausprägung dieses Unterschieds legt einen Dosiseffekt des Merkmals Hypoplasie der rechten A. vertebralis als Risikofaktor für eine TGA nahe und unterstreicht die Wichtigkeit künftiger perfusionsbasierter Analysen zur Entschlüsselung ihrer Pathophysiologie.

276

ADAMTS-13 als Mediator des zerebrovaskulären Risikos im Schlaganfall bekannter und unbekannter Ursache

Gerrit M. Große¹, Andrei Leotescu¹, Jan-Thorben Sieweke², Sonja Schneppenheim³, Ulrich Budde³, Nora L. Ziegler¹, Saskia Biber^{1,2}, Maria Magdalena Gabriel¹, Johanna Ernst¹, Ramona Schuppner¹, Ralf Lichtinghagen⁴, Udo Bavendiek², Julian Widder², Karin Weissenborn¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland;

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland; ³Medilys Labor,

Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Identifizierung der Ätiologie eines ischämischen Schlaganfalls hat wichtige Implikationen für die sekundärpräventive Strategie. In einem großen Anteil aller Fälle bleibt die Schlaganfallätiologie trotz umfangreicher Diagnostik jedoch ungeklärt. Zirkulierende Biomarker könnten in der Bestimmung des jeweiligen Mechanismus und zur Risikostratifizierung von Nutzen sein. Die Metalloprotease ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif, member 13) spaltet von-Willebrand-Faktor-Multimere und hat daher antithrombotische Eigenschaften. ADAMTS-13 wurde wiederholt eine Rolle in der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls zugeschrieben und insbesondere im akuten Verlauf der Erkrankung untersucht. Daten zu ADAMTS-13 als Biomarker der Schlaganfallätiologie und des zerebrovaskulären Risikos bei bestimmten Ursachen liegen jedoch bislang nicht vor.

Fragestellung: Wir stellten folgende Hypothesen auf:

1. Die ADAMTS-13 Aktivität ist mit der Ätiologie des Schlaganfalls assoziiert,
2. Die ADAMTS-13 Aktivität korreliert invers mit der Anzahl vaskulärer Risikofaktoren und;
3. Eine niedrigere ADAMTS-13 Aktivität spiegelt ein höheres Risiko für eine paradoxe Embolie bei Patienten und Patientinnen mit kryptogenem Schlaganfall und persistierendem Foramen ovale (PFO) wider.

Methoden: Die ADAMTS-13 Aktivität wurde im peripher-venösen Blut in zwei unabhängigen, prospektiv rekrutierten Schlaganfall-Kohorten im Langzeitverlauf bestimmt: Kohorte 1 ($n=88$) bestand aus Patienten und Patientinnen, die einen embolischen Schlaganfall unbestimmter Ursache (ESUS), einen kardioembolischen Schlaganfall aufgrund von Vorhofflimmern (VHF), einen Schlaganfall auf dem Boden einer Makroangiopathie oder einer zerebralen Mikroangiopathie erlitten. In der zweiten Kohorte ($n=38$) wurden Patienten und Patientinnen mit kryptogenem Schlaganfall und PFO rekrutiert,



die einem PFO-Verschluss unterzogen wurden. Als Maß für die Belastung durch vaskuläre Risikofaktoren wurden der CHA₂DS₂VASC-Score, der Essener Schlaganfall Risiko-Score (ESRS), bzw. der Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Score berechnet.

Ergebnisse: Die ADAMTS-13-Aktivität war bei Patienten und Patientinnen mit VHF im Vergleich zu ESUS-Patienten und -Patientinnen niedriger ($p=0,023$), während in der univariaten Analyse von Kohorte 1 keine weiteren relevanten Gruppenunterschiede festgestellt wurden. Der Unterschied zwischen VHF und ESUS war jedoch gemäß der multivariablen Analyse, die für den CHA₂DS₂VASC-Score adjustierte, auf Confounding zurückzuführen. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis korrelierte die ADAMTS-13 Aktivität in Kohorte 1 invers mit dem ESRS ($r=-0,452$; $p<0,001$) und CHA₂DS₂VASC ($r=-0,375$; $p<0,001$). In Kohorte 2 konnte entsprechend eine positive Korrelation zwischen der ADAMTS-13 Aktivität und dem RoPE-Score identifiziert werden ($r=0,413$; $p=0,010$).

Schlussfolgerungen: Die ADAMTS-13-Aktivität korreliert bei verschiedenen Schlaganfallätiologien invers mit der Belastung durch vaskuläre Risikofaktoren. Weitere Arbeiten sind erforderlich, um ADAMTS-13 als Mediator des zerebrovaskulären Risikos und als mögliches diagnostisches und therapeutisches Target zu etablieren.

292

Long-term recovery after ischaemic stroke is not altered by platelet depletion treatment

Rebecca Dorothee Steubing¹, Christina David¹, Ayan Mohamud Yusuf¹, Stine Menci¹, Friederike Langhauser¹, Christoph Kleinschnitz¹

¹University Medicine Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland

Background: In 2019, 12,2 million strokes occurred worldwide. Despite the enormous medical and economic burden caused by an ischaemic stroke there are only thrombolysis (rt-PA) and mechanical thrombectomy available as therapeutic options. Platelets are well characterised mediators of thrombus formation during the acute phase of ischaemic stroke. At the site of ischaemic vascular injury, blood platelets adhere to von Willebrand factor (vWF) via their platelet glycoprotein (GP) Iba receptor. On this initial adhesion step, binding of exposed fibrillar collagen to GPIIb induces platelet activation and the release of polyphosphates, leading to the activation of the intrinsic coagulation cascade. Blockade of GPIIb was found to ameliorate thrombus formation. So far, only the impact of platelets on the acute phase of ischaemic stroke has been investigated. Therefore we analysed the role of platelets on the long-term recovery phase until day 28 after cerebral ischaemia.

Objective: Does platelet depletion improve neurological long-term recovery after focal cerebral ischaemia?

Methods: C57BL/6N mice were subjected to 30minutes of transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). On day 3 after the onset of stroke, we performed cranial MRI and functional testing for baseline characterisation of infarct size and neurological deficits. Only animals with comparable infarct volumes and neurological deficits were assigned to treatment groups, receiving a platelet depletion antibody or the respective isotype control. Various functional and behavioural tests such as Rotarod, Adhesive Removal, Grip Strength, Elevated Plus Maze and Open Field were performed during the whole observation period before the animals were sacrificed on day 28. Immunohistochemistry, flow cytometry and light sheet fluorescent microscopy were performed with tissue obtained at the end of the experiment to investigate immune cell infiltration, thrombosis and cerebral vasculature architecture respectively.

Results: Haemogram profiling confirmed sufficient long-term depletion of platelets in the antibody treated animals. Until 28 days after tMCAO, functional and behavioural tests revealed no significant differences between the treatment groups. Neither motorical or sensorimotorical, nor anxiety-like behaviour were altered comparing platelet depleted animals to control animals. Furthermore, no differences in immune cell infiltration, microthrombosis or cerebral vasculature were detectable.

Conclusion: Collectively, long-term depletion of platelets after infarct maturation does not have a beneficial effect on the recovery phase in a mouse model of ischaemic stroke.

Mikrostruktur des kontraläsionalen ventralen Prämotorcortex in der diffusionsbasierten Magnetresonanztomographie nach Schlaganfall ist assoziiert mit der Griffkraft der betroffenen Hand.

Pawel Wrobel¹, Stephanie Guder¹, Jan Feldheim¹, Jose Alberto Graterol Perez¹, Benedikt Frey¹, Chi-Un Choe¹, Marlene Bönstrup², Bastian Cheng¹, Götz Thomalla¹, Christian Gerloff¹, Robert Schulz¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland;

²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Untersuchungen der Makrostruktur des Gehirns, insbesondere dessen kortikaler Dicke, haben einen wertvollen Beitrag zur Erforschung der zerebralen Veränderungen und deren Bedeutung nach Schlaganfall geleistet. Die Vielfalt der berichteten Ergebnisse im Hinblick auf die kortikale Dicke erschweren die Beurteilung der Validität dieses Maßes. Neue Entwicklung der Untersuchungstechniken, die auf diffusionsgewichteter Bildgebung basieren, ermöglicht eine Charakterisierung des Hirngewebes, welche bisher nicht verfügbar gewesen ist. Die neuen Surrogat Parameter ermöglichen somit eine innovative und differenzierte Herangehensweise bei Erforschung neuroplastischer Prozesse nach einem Schlaganfall.

Ziele: Die Veränderungen der Mikrostruktur des zerebralen Cortex nach Schlaganfall charakterisieren.

Fragestellung: Hypothesiert wird eine kompensatorische Veränderung des kontralateralen Motorcortex nach Schlaganfall.

Methoden: In der folgenden Studie sind klinische und Bildgebungsdaten von 30 chronischen Patienten und Patientinnen mit Schlaganfall und 16 gesunden Kontrollen analysiert worden. Neben Messungen der kortikalen fraktionierten Anisotropie (FA) und deren regionaler Heterogenität (HG) in sechs Kernbereichen des sensorimotorischen Cortex, erfolgte ebenfalls die Bestimmung der makroskopischen Dicke der Hirnrinde. Die hypothesierten a) Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Patientinnen und Kontrollen sowie b) das Verhältnis zwischen Diffusionsmaßen bzw. der kortikalen Dicke und klinischen Werten wurden mittels linearen Modellen analysiert.

Ergebnisse: Der contralesionale ventrale prämotorische Cortex zeigte einen Gruppenunterschied sowohl in der kortikalen Mikrostruktur und Dicke mit Verminderung der FA, deren HG und eine Reduktion der kortikalen Dicke. Es waren jedoch nur die FA und deren HG, welche ein proportionales Verhältnis zur Griffkraft zeigte. Ähnliche Beobachtungen konnten in anderen Kortextarealen, inklusive des primären Motorkortex nicht festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die Daten weisen darauf hin, dass der contralesionale ventrale prämotorische Cortex eine besonders empfindliche Schlüsselregion in der Erholung nach Schlaganfall ist, wobei dessen mikrostrukturelle Veränderungen mit behavioralen Werten zusammenhängen.



363

Transcriptomics of functional network recovery comparing two variables - enriched environment and diet - after lesioning motor neocortex in mice

Anne Ladwig¹, Valentina Zimmermann¹, Johannes Romer¹, Stefan Blaschke¹, Maria A. Rürger¹, Helene L. Walter¹, Matteo Bergami², Gereon R. Fink¹, Michael Schroeter¹

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, Cologne, Deutschland;

²Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Köln, Deutschland

Background: A hemispheric lesion such as a stroke results in brain network changes in distant areas. Crossed cerebellar diaschisis describes the change of cerebellar activity and anatomy and is linked to recovery from stroke. Known factors that influence recovery are diet and physical exercise. Specifically, hyperglycemia and immobility are known risk factors for a poor outcome both in human studies and under experimental stroke conditions.

Goals: In the present study we aimed to identify transcriptomic patterns in cerebellar tissue after experimental stroke in mice under different dietary and environmental influences.

Questions: Which groups of genes correlate with a good versus poor recovery and in how far are these influenced by dietary and environmental intervention?

Methods: Male mice were housed in enriched environment (EE) or under control conditions (CC) with a high fat (HFD) or normal chow diet (NCD). After 6 weeks cortical photothrombotic stroke (PT) was induced. Functional tests assessed neurological deficits. 16 days post-infarct mice were sacrificed and RNA from cerebellar tissue was extracted. The transcriptome was sequenced and underwent bioinformatics analysis. We used principal component analysis and t-SNE to understand clustering of groups as well as 3-way-ANOVA to analyze the influence of the factors diet and environment.

Results: We found most differentially expressed genes in inflammatory, cellular stress/ apoptosis, metabolic and neuro-protective pathways. In particular, EE increased gene expression for neurotransmission, mitochondrial biogenesis and decreased inflammatory genes, while the diet influenced mostly inflammation- and blood brain barrier associated genes but also oxidative phosphorylation.

Conclusions: In conclusion, the combination of a healthy diet and physical exercise resulted in the most favorable outcome after stroke possibly due to modification of gene expression in synaptic, neuroprotective, metabolic and anti-inflammatory pathways. This exploratory study thereby reveals molecular targets for improving the outcome after stroke.

435

Synergistic network pharmacology-based therapy for ischemic stroke and hemorrhagic transformation

Ana I Casas¹, Cristian Nogales², Sepideh Sadegh³, Jan Baumbach³, Christoph Kleinschnitz¹, Harald Schmidt²

¹Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ²Maastricht University, Maastricht, Netherlands; ³Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

Background: Translational stroke research has yielded only one thrombolytic treatment and no neuroprotective therapy so far. Because of the many contraindications of thrombolysis, this leaves 85 % of stroke patients without any pharmacotherapeutic option. When looking for reasons for this failure, the common "one disease-one target" approach in drug discovery is evident.

This strategy overlooks complex disease pathomechanisms better defined by protein-protein interaction modules and oversimplifies diseases by ignoring comorbidities. Moreover, preclinical stroke models frequently ignore real-world clinical comorbidities such as diabetes, associated with a high risk to develop fatal hemorrhagic transformation.

Aims: We here pursue a novel therapeutic approach based on systems medicine and network pharmacology to further test its translational potential using a stroke-diabetes comorbid mouse model.

Questions: Can we overcome the stroke translational roadblock using systems medicine and network pharmacology?

Methods: Here we conduct a multitarget module discovery based on human disease genes linked to ischemic stroke and diabetes to identify potential targets subsequently validated following a network pharmacology therapeutic approach. For validating this therapeutic strategy, a comorbid animal model of stroke and diabetes is used followed by the assessment of the most prominent read-out parameters.

Results: Sets of disease genes were expanded within the human protein-protein interactome and metabolite interactions. Different disease module algorithms identified reactive oxygen (ROS)-forming NADPH oxidases (NOX), nitric oxide-sensitive, and cyclic GMP forming guanylate cyclase as the most promising targets. Pharmacological modulation of this disease module using a stroke-diabetes mice model was highly neuroprotective reducing (i) infarct volume, (ii) blood-brain barrier leakage, while (iii) improving neuro-motor functioning, and (iv) survival. By further knocking in the human NOX5 gene, not present in the mouse genome, we reproduced the clinical complication of diabetes-associated post-stroke hemorrhagic transformation, which again was fully prevented by triple network pharmacology therapy.

Conclusions: Targeting the ROS-cGMP signaling module allows highly synergistic neuroprotection in ischemic stroke extending even into diabetic hemorrhagic transformation, a concept that is now entering clinical validation (Phase II clinical trial) within the EU REPO-TRIAL program.

436

Intrazerebrale Abszedierung als Stroke mimic - Ein Fallbericht

Anja Giebler^{1,1}, Andrea Kraft¹, Frank Hoffmann¹

¹Krankenhaus Martha-Maria, Halle, Deutschland

Hintergrund: Wir berichten über eine 78-jährige Patientin, die sich auf Grund einer akut aufgetretenen Hemihypästhesie links in unserer Rettungsstelle vorstellte. Klinisch neurologisch imponierte zudem eine leichtgradige brachiofazial betonte Hemiparese links. Im initialen CCT wurde ein demarkierter Thalamusinfarkt rechts mit Verdacht auf eine kleinvolumige, zentrale Einblutung beschrieben. Im Kontroll-CT am Folgetag wurde der Thalamusinfarkt mit gering progredienter Demarkierung angegeben. Ein cMRT war bei implantiertem Herzschrittmacher bei AV-Block III° nicht möglich.

An weiteren Vorerkrankungen erwähnenswert sind ein bekanntes Vorhofflimmern mit etablierter NOAK mit Apixaban, eine arterielle Hypertonie mit rezidivierenden hypertensiven Entgleisungen, eine vor wenigen Monaten erstdiagnostizierte rheumatoide Arthritis, die gegenwärtig mit Prednisolon behandelt wurde sowie ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, der sich unter der Prednisolon-Dauertherapie entgleist zeigte.

Während des stationären Aufenthaltes zeigte sich das neurologische Defizit unter ergo- und physiotherapeutischen Maßnahmen zunächst leicht regredient. Laborchemisch imponierte am 5. stationären Tag ein deutlicher CRP-Anstieg ohne Leukozytose oder PCT. Bei unauffälliger Umfelddiagnostik und fehlendem Fieber diskutierten wir ein Zusammenhang mit der Rheumatoid Arthritis.

In den folgenden Tagen fiel eine progrediente klinisch-neurologische Verschlechterung zunächst mit Hemianästhesie, dann ausgeprägtem multinodalem Negelct sowie zunehmender Hemiparese rechts auf. Im Kontroll-CT wurde nun ein progredientes Hirnödem v.a. im Posteriorstromgebiet rechts beschrieben. Am 8. stationären Tag erfolgte bei subfebrilen Temperaturen die Abnahme von Blutkulturen.

Bei Nachweis von Listerien wurde die entsprechende antibiotische Behandlung eingeleitet und die bildgebende Diagnostik um ein Kontrastmittel-cCT ergänzt. Hier konnte eine randständig kontrastmittelaufnehmende zentral hypodense Raumforderung am Übergang der Basalganglien zum Thalamus nachgewiesen werden. In Anbetracht der sehr schnellen Größenprogredienz der Läsion mit einem massiv ausgedehntem perifokalen Marklagerödem, der Immun-



suppression der Patientin und des Nachweises von Listerien in der Blutkultur gingen wir nun von einem Hirnabszess aus. Es erfolgte die umgehende Verlegung der Patientin in eine neurochirurgische Klinik, wo die Diagnose gesichert werden konnte.

Schlussfolgerungen: Entzündliche Hirnerkrankungen wie der Hirnabszess sind seltene Stroke mimics, haben aber therapeutisch eine enorme Relevanz, weshalb eine rasche Diagnosestellung anzustreben ist. Mit diesem Fall möchten wir auf die Schwierigkeit in der Diagnosefindung hinweisen, insbesondere in Fällen bei denen typische klinische Zeichen, wie Kopfschmerzen, Fieber, epileptische Anfälle fehlen und zudem auch nicht die Möglichkeit einer MRT-Untersuchung besteht.

440

Freier Vortrag: Früh- vs. Standard-Tracheotomie bei beatmeten Intensivpatienten mit schwerem Schlaganfall: Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen, internationalen Studie SETPOINT2

Julian Bösel¹

¹Universitätsklinik Heidelberg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Viele Patienten mit schwerem Schlaganfall haben eine gestörte Atemwegsicherung, was oft eine längere invasive Beatmung und eine Tracheotomie bedingt. Der optimale Zeitpunkt der Tracheotomie ist unklar. Im Zusammenhang mit einer frühen Tracheotomie werden u. a. eine beschleunigte Beatmungsentwöhnung, eine frühere Verlegbarkeit in die Rehabilitation und Vorteile für Mortalität und Morbidität postuliert.

Ziele: und Fragestellung: Wir untersuchten, ob eine Früh- gegenüber einer Standard-Tracheotomie das funktionelle neurologische Langzeit-Ergebnis verbessert.

Methoden: In der randomisierten, multizentrischen, internationalen Studie "Stroke-related Early Tracheostomy vs Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical care Trial 2" (SETPOINT2) wurden invasiv beatmete Intensivpatienten mit schwerem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall 1:1 randomisiert zu entweder Früh-Tracheotomie (innerhalb von 5 Tagen ab Intubation) oder Standard-Tracheotomie (nach 10 Tagen ab Intubation), sofern nicht vorher eine Extubation möglich war. Das Behandlungsteam war nicht geblendet zur Interventionszuordnung, aber die Studierer, die den primären Endpunkt erhoben. Dieser war Überleben ohne schwere Behinderung nach 6 Monaten (definiert als modified Rankin score 0 to 4 vs. 5-6, intention to treat -Prinzip). Sekundäre Endpunkte enthielten anders dichotomisieretes funktionelles Ergebnis, Tod / Todeszeitpunkt und Todesursache, Komplikationen und Parameter des Intensivverlaufs wie Sauerstoffsbedarf und Beatmungsentwöhnung.

Ergebnisse: Zwischen Juli 2015 und Januar 2020 wurden 382 Patienten in 25 US-amerikanischen und deutschen Neuro-Intensiv-Zentren randomisiert. *Weitere Ergebnisse sind gegenwärtig unter Embargo.*

Schlussfolgerungen: Dies ist die bisher größte und vermutlich einzige randomisierte Studie zum Effekt der Früh-Tracheotomie nach schwerem, intensivpflichtigen Schlaganfall. Bei der Tagung werden die Hauptergebnisse der Studie dargestellt. Da diese vermutlich zum Zeitpunkt der Tagung schon publiziert sind, werden zusätzlich weitere unveröffentlichte Ergebnisse von Post hoc Analysen zum Intensivverlauf und der Lebensqualität dargestellt und diskutiert. Trial Registration: ClinicalTrials.gov number, NCT02377167.

Zusammenhang zwischen Besuchsbeschränkungen aufgrund der Covid-19 Pandemie und dem Auftreten von Delir bei Patienten und Patientinnen mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen in einer Stroke-Unit

Marianne Hahn¹, Sonja Gröschel¹, Klaus Gröschel¹, Timo Uphaus¹

¹University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Department of Neurology, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Während der pandemischen Ausbreitung von SARS-CoV2 kam es in Krankenhäusern in aller Welt zu erheblichen Beschränkungen von Angehörigenbesuch, um das Infektionsrisiko zu verringern, sowie Personal, Patienten und Patientinnen und die Infrastruktur der Gesundheitsversorgung zu schützen. Zunehmend werden erhebliche negative Auswirkungen dieser Restriktionen auf Patienten und Patientinnen, Angehörige und Personal der Patienten- und Patientinnenversorgung berichtet. Das Auftreten eines Delirs während eines Krankenhausaufenthalts ist prinzipiell multifaktoriell bedingt. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass die Abwesenheit von Angehörigenbesuchen bei hospitalisierten Covid-19-Patienten und -Patientinnen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs ist.

Auch Patienten und Patientinnen, die aufgrund von akuten zerebrovaskulären Erkrankungen hospitalisiert sind, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Delirs, welches mit schlechteren Outcomes und höherer Mortalität assoziiert ist.

Ziele: Im Hinblick auf die zukünftige Ausgestaltung und Anpassung von Besuchsregelungen für hospitalisierte Patienten und Patientinnen ist ein Ausbalancieren von positiven und negativen Effekten notwendig unter Kenntnis von Subgruppen, für welche diese Restriktionen ein besonderes Risiko darstellen. Mit unserer Studie möchten wir untersuchen, ob es unter den Besuchsrestriktionen während der SARS-CoV2-Pandemie bei Patienten und Patientinnen mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen zu einem vermehrten Auftreten von Delir gekommen ist.

Fragestellung: Gibt es einen Zusammenhang zwischen Pandemie-assoziierten Besuchsbeschränkungen und dem Auftreten von Delir bei Patienten und Patientinnen mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen auf einer Schlaganfallstation?

Methoden: Daten von 5779 Patienten und Patientinnen mit transitorischer ischämischer Attacke oder Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch) die zwischen Januar 2017 und November 2021 auf die Stroke-Unit des Universitätsklinikums Mainz aufgenommen worden waren, wurden zwischen drei Gruppen unterschiedlicher, zum Zeitpunkt der Aufnahme geltender, Besuchsregelungen verglichen:

1. Pandemiebedingtes absolutes Besuchsverbot, Ausnahmen nur im palliativen Setting oder aus zwingenden medizinischen Gründen (n=1087),
2. Eingeschränkte Besuchsregelung, genauer: ein Angehöriger pro Patient für eine Stunde pro Tag (n=862) und;
3. Vor der Pandemie geltende Besuchsregelung, genauer: zwei Besucher pro Patient für unbegrenzte Zeit während der Besuchszeiten (n=3830).

Neben der Delir-Diagnose wurden relevante Confounder für das Auftreten eines Delirs anhand der ICD-10-Kodierungen erfasst. Es wurden univariate Vergleiche zwischen den Gruppen und multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse: Wir berichten eine Inzidenz des Delirs von 6,3 % während des pandemiebedingten absoluten Besuchsverbots, 5,8 % während der eingeschränkten Besuchsregelung und 5,1 % während der vor der Pandemie geltenden Besuchsregelung (p=0,239). In der adjustierten multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass die pandemiebedingten Besuchsrestriktionen in Gänze (Odds Ratio (OR): 1,353, 95 % CI: 1,059-1,730, p=0,016) und, differenziert betrachtet, das absolute Besuchsverbot (OR: 1,351, 95 % CI: 1,005-1,817, p=0,046) unabhängig mit dem Auftreten eines Delirs assoziiert waren.

Zu einem höheren Auftreten von Delir kam es darüber hinaus bei höherem Alter, Männern, Schlaganfall versus TIA, akuten Infektionen (Harnwegsinfekt, Pneumonie, Sepsis), bekannter dementieller Erkrankung und einer längeren Dauer des Krankenhausaufenthalts (alle p<0,05).



Schlussfolgerungen: Pandemie-assoziierte Besuchsbeschränkungen und insbesondere absolutes Besuchsverbot sind mit dem Auftreten von Delir bei Patienten und Patientinnen mit akuten zerebrovaskulären Erkrankung assoziiert. Nutzen und Schaden von Besuchsbeschränkungen sollten sorgfältig abgewogen und für Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Delirs angepasst werden.

501

Detaillierte und wiederholte Analysen der Verzögerungsgründe in der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls führen zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Door-to-needle Time

Johanna Ernst¹, Kai Florian Storch², Anh Thu Tran¹, Maria Magdalena Gabriel¹, Andrei Leotescu¹, Anna-Lena Boeck¹, Meret K. Huber¹, Omar Abu-Fares³, Paul Bronzlik³, Friedrich Götz³, Hans Worthmann¹, Ramona Schuppner¹, Gerrit M. Große¹, Karin Weissenborn¹

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

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: „Time is brain“ ist einer der wichtigsten Grundsätze in der Versorgung von Patienten und Patientinnen mit ischämischem Schlaganfall. Seit Einführung der intravenösen Lysetherapie wird durch Neurologinnen und Neurologen angestrebt, die Zeit von der Ankunft der Patienten und Patientinnen bis zur Verabreichung der intravenösen Lysetherapie, also die Door-to-needle Time [DNT], zu senken.

Wir postulieren, dass eine wiederholte, detaillierte Analyse potenzieller Verzögerungsgründe und der Krankenhausstrukturen notwendig ist, um die Prozesse in der zeitkritischen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls optimieren zu können.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es,

1. Potenzielle Verzögerungsgründe in der Schlaganfallakuttherapie zu identifizieren und;
2. Durch den Entwurf von Standard Operation Procedures [SOP] diese Verzögerungsgründe zu adressieren, um die intrahospitalen Prozesszeiten zu verkürzen.

Fragestellung: Kann die Door-to-needle Time durch eine Analyse der Verzögerungsgründe und einer daraus folgenden Prozessoptimierung gesenkt werden?

Methoden: 540 Patienten und Patientinnen, die eine intravenöse Lysetherapie an der Medizinischen Hochschule Hannover erhalten haben, wurden in zwei Studienphasen analysiert. In Studienphase I wurden die Prozesszeiten und Verzögerungsgründe prospektiv bei 115 Patienten und Patientinnen von Mai 2015 bis April 2016 erhoben (pre-SOP I).

Als Parameter, die die DNT beeinflussen, betrachteten wir unter anderem die Vorankündigung durch den Rettungsdienst, die Diensterfahrung und Anzahl der Neurolog:innen in der Notaufnahme, die Notwendigkeit der Behandlung hypertensiver Blutdruckwerte, Nausea/Emesis, Agitation, die Ankunft der Patienten und Patientinnen ohne prähospital etablierter periphervenöser Verweilkanüle, Verzögerungen in der Bildgebung und die gewählte Bildgebungsmodalität, die Behandlungsdauer im Schockraum über 10 Minuten und eine unsichere Indikation für die intravenöse Lysetherapie (z. B. Wake-up-Stroke).

Nach der Auswertung dieser Daten entwickelten wir mit allen an der Akutversorgung von ischämischen Schlaganfällen Beteiligten eine SOP (SOP I). Nach deren Implementierung wurden im Zeitraum von Oktober 2016 bis September 2017 die Prozesszeiten von 177 Patienten und Patientinnen konsekutiv ausgewertet (post-SOP I).

In der zweiten Studienphase vom Januar 2019 bis Februar 2021 wurden die Prozesszeiten von 248 Patienten und Patientinnen retrospektiv analysiert, um die Nachhaltigkeit der SOP I und eine Erweiterung dieser durch den zusätzlichen Einsatz eines mobilen Lysekoffers (SOP II) innerhalb dieses Zeitraumes zu untersuchen.

Ergebnisse: Der Anteil der Patienten und Patientinnen, bei denen keine Verzögerung zu verzeichnen war, ist von 9,5 % in pre-SOP I auf 31,1 % in post-SOP I gestiegen ($p < 0,001$). Konsekutiv ist die Chance innerhalb von 30 Minuten nach Aufnahme eine Lysetherapie zu erhalten auf das 5,35-fache (95 %-CI 2,46-11,66) gestiegen. In der zweiten Studienphase konnte durch die SOP II die Chance, dass die DNT unter 15 Minuten liegt, auf das 4,2-fache (95 %-CI 1,63-10,83) erhöht werden. Insgesamt erreichten wir durch die Analyse der Verzögerungsgründe und die Implementierung der SOPs eine Reduktion der DNT um über 20 Minuten im Median.

Schlussfolgerungen: Durch die detaillierte Analyse der Verzögerungsgründe können gezielte Veränderungen der Prozesse in der Schlaganfallakutversorgung vorgenommen werden, die zu einer essentiellen Verbesserung der DNT führen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass regelmäßige Prozessanalysen Potenzial für stetige Verbesserungen der intrahospitalen Schlaganfallbehandlung haben. Nächste Schritte zur weiteren Optimierung werden die Implementierung App-basierter Kommunikationssysteme und regelmäßige Team-Schulungen sein.

513

Zerebrale Sinusthrombose im Rahmen einer vakzin-induzierten immunogenen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) nach Impfung mit dem Vektorimpfstoff Ad26.COVS.2

Maria Protopapa¹, Livia Steenken¹, Klaus Gröschel¹

¹Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Als eine der neurologisch bedeutsamsten Komplikation nach einer COVID-19-Impfung kann eine zerebrale Sinusthrombose auftreten. Die vakzin-induzierte immunogene thrombotische Thrombopenie (VITT), welche durch Autoantikörper gegen den Plättchen-Faktor-4 (PF4) charakterisiert ist und so im Pathomechanismus der heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) ähnelt, konnte als Ursache hierfür identifiziert werden. Diese führt zu einer Plättchenaktivierung und damit zu Thrombosen, aufgrund einer Verbrauchskoagulopathie tritt eine Thrombozytopenie auf.

In Deutschland wurde diese Komplikation hauptsächlich als Folge einer Impfung mit dem Impfstoff ChAdOx1 und seltener auch nach BNT162b2 beobachtet, wobei keine Berichte nach einer Impfung mit dem Vektorimpfstoff Ad26.COVS.2 von Janssen/Johnson & Johnson beschrieben wurden.

Fragestellung und Methode: Es soll an einem Fallbericht dargestellt werden, welche klinischen und laborchemischen Konstellationen auf eine Sinus- und/oder Venenthrombose im Rahmen einer VITT nach COVID-19-Impfung hinweisen und welche Therapieoptionen bestehen.

Ergebnisse: Wir berichten über einen 38-jährigen Patienten, der sich 10 Tage nach der Erstimpfung mit dem Vektorimpfstoff Ad26.COVS.2 mit bifrontalen Kopfschmerzen in unserer Klinik vorstellte. Klinisch neurologisch waren außer den Kopfschmerzen keine Defizite objektivierbar. In der laborchemischen Untersuchung zeigte sich ein erhöhtes D-Dimer (102,94 mg/l FEU) und erniedrigte Thrombozyten (49/nl). Aufgrund dieser Konstellation aus Klinik und Laborwerten (5-30 Tage nach einer Impfung persistierende Kopfschmerzen, hohes D-Dimer und niedrige Thrombozyten) wurde eine sofortige zerebrale Bildgebung eingeleitet (Abbildung 1).

Es zeigte sich eine langstreckige Thrombose des Sinus saggitalis superior mit Beteiligung der Brückenvenen und eine VITT wurde als Ursache vermutet. Wir initiierten eine Immuntherapie mit Immunglobulinen (1g/Kg Körpergewicht für 2 Tage), sowie eine Vollantikoagulation mit Argatroban (aktuell wird aufgrund der möglichen Differenzialdiagnose einer HIT von der Verwendung von Heparinen abgeraten). Die Thrombozyten stiegen unter der Therapie wieder auf Normwerte an (Abbildung 2). Dennoch kam es bei unserem Patienten zu einer sekundären intrazerebralen Blutung (Abbildung 1) [5], wahrscheinlich bedingt durch die venöse Stauung, was die engmaschige klinische Überwachung solcher Patienten und Patientinnen verdeutlicht. Laborchemisch konnte die Diagnose einer VITT bei stark positiven PF4 Antikörper, einem negativem HIPA- (Heparin induzierter Plättchenaktivitätstest) und positiven PIPA-Test (PF4 induzierter Plättchenaktivität-



stest) bestätigt werden. Wir stellten die Antikoagulation nach Normalisierung der Thrombozytenzahl auf Dabigatran um, da für dieses Antikoagulant die Möglichkeit einer effektiven Antidot-Gabe besteht. Die Dauer der Antikoagulation wird aktuell (bisher drei Monate) fortgeführt, bis der PIPA-Test negativ ausfällt. Alternativ könnte die Antikoagulation auch analog zu der Behandlung einer spontanen Sinusthrombose fortgeführt werden.

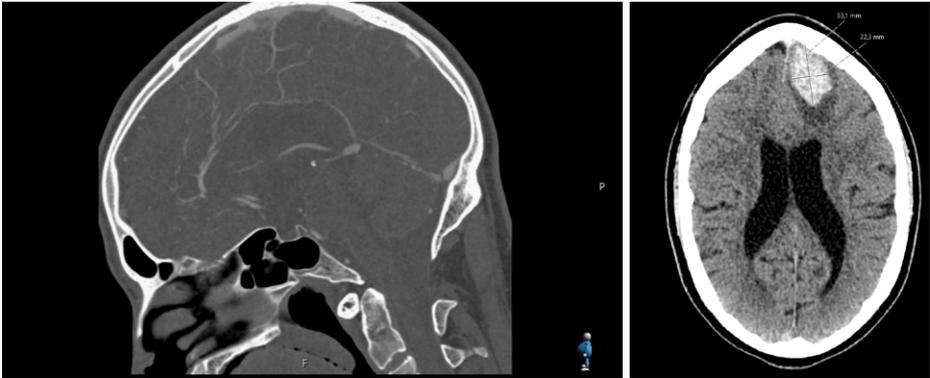


Abbildung 1: Links: Tag 1: In der cerebralen Venographie Kontrastmittel-Aussparung (Pfeil) im frontalen Abschnitt des Sinus sagittalis superior, im Sinne einer Sinusthrombose. Rechts: Tag 4: Intraparenchymale Blutung in der Computertomographie dargestellt.

Schlussfolgerungen: Starke Kopfschmerzen, eine reduzierte Thrombozytenzahl und erhöhte D-Dimere sollten nach einer COVID19 Impfung an eine Sinusthrombose bei VITT denken lassen. Die Bestimmung von Plättchenfaktor-4-Antikörper und ein positiver VITT-Funktionstest bestätigen die Verdachtsdiagnose, die Therapie der Wahl ist die Gabe von Immunglobulinen und eine heparinfreie Antikoagulation. Als Verlaufparameter für die Evaluation über das Fortführen der Antikoagulation scheinen die Thrombozytenzahl, der PIPA-Test und der Nachweis von PF4 Antikörper relevant zu sein.

544

Der Einfluss von Triiodothyronin auf das Outcome nach dem ischämischen Schlaganfall

Daniel Ullrich¹, Friederike Langhauser¹, Christoph Kleinschnitz¹

¹Universitätsklinikum Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Thyroidhormone kontrollieren nicht nur den Metabolismus, sondern beeinflussen auch die zelluläre Reaktion auf unterschiedliche Reize. Innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) wirken sie auch beim ischämischen Schlaganfall auf verschiedene zelluläre Mechanismen. Verschiedene Studien haben Hinweise geliefert, dass der individuelle Thyroidhormonstatus des Patienten die neurologischen Schädigungen nach einem Schlaganfall beeinflusst. Dabei hatten Patienten mit einem hypothyreoden Hormonstatus vor dem Eintreten des Schlaganfalls ein deutlich verbessertes Outcome als Patienten mit normalem Thyroidhormonstatus. Die Rolle der Thyroidhormone in dieser Protektion konnte jedoch bisher nicht genau aufgeklärt werden. Darüber hinaus besteht die Vermutung, dass konträr zu diesem Effekt auch die Applikation des aktiven Thyroidhormons Triiodothyronin (T3) nach dem ischämischen Schlaganfall das Outcome verbessern kann.

Fragestellung: Verbessert die Applikation von Triiodthyronin nach dem ischämischen Schlaganfall das *Outcome*?

Methoden: Bei C57BL/6 WT-Mäusen wurde durch 60-minütige Okklusion der Arteria cerebri medi (tMCAO) ein Schlaganfall ausgelöst. Nach der Reperfusion wurde Triiodthyronin (T3) appliziert. 24 Stunden nach der Reperfusion wurden die Tiere funktionell getestet und anschließend die Gehirne entnommen. Diese wurden hinsichtlich der Infarktgrößen, Ödembildung, Entzündungsreaktionen, Thrombose und Apoptose untersucht.

Ergebnisse: Die Applikation von T3 eine Stunde nach dem ischämischen Schlaganfall verbesserte das *Outcome* der Mäuse im Vergleich zu den Kontrollen. So war am Tag 1 nach tMCAO die Größe von Infarkten und Ödemen bei T3 behandelten Mäusen im Vergleich zu Kontrolltieren reduziert. Die Verringerung des Infarktvolumens führte auch zu einer verbesserten neurologischen Funktion. Im Vergleich zu den Kontrollen waren am Tag 1 nach tMCAO ebenfalls signifikant weniger Cd11b⁺-Zellen (Makrophagen / Mikroglia) und Ly6G⁺-Neutrophile in die ischämischen Hemisphären von T3 behandelten Mäusen eingewandert. Die T3 Applikation führte ebenfalls zu einer signifikant erhöhten mikrovaskuläre Durchgängigkeit. Dies konnte neben Immunofluoreszenzfärbungen auch durch Berechnung des Thromboseindex, d. h. der Berechnung des Verhältnisses von verschlossenen zu offenen Gefäßen, bestätigt werden. Repräsentative Färbungen von NeuN⁺-Neuronen und TUNEL⁺-apoptischen Zellen am Tag 1 nach tMCAO zeigten weniger TUNEL⁺ Zellen nach Applikation von T3 im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Schlussfolgerungen: Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation von T3 nach dem ischämischen Schlaganfall das funktionelle Outcome am Tag 1 nach 60 Minuten tMCAO verbessert und zudem inflammatorische und thrombotische Effekte reduziert. Der nächste Schritt wäre nun die Bestimmung der optimalen Dosis und des optimalen Zeitfensters für die T3 Applikation nach dem ischämischen Schlaganfall.

562

Mitochondrial chaperone TRAP1 is a crucial regulator of posthypoxic ER stress and the unfolded protein response in *Drosophila melanogaster*

Alma Kokott-Vuong¹, Aaron T. Fehr¹, Aaron Voigt^{1,2}, Jörg B. Schulz^{1,2}, Pardes Habib^{1,2}

¹RWTH Aachen University, Medical Faculty, Department of Neurology, Aachen, Deutschland; ²Forschungszentrum Jülich GmbH and RWTH Aachen University, JARA-BRAIN Institute of Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Aachen, Deutschland

Background and objectives: Hypoxia is known to impair mitochondrial and endoplasmic reticulum (ER) homeostasis. Post-hypoxic perturbations of the ER proteostasis result in the accumulation of misfolded/unfolded proteins and thus lead to the activation of the Unfolded Protein Response (UPR). Mitochondrial chaperone TRAP1 is reported to preserve mitochondrial membrane potential and to impede reactive oxygen species (ROS) production thereby protecting cells from ER and oxidative stress. The first-line antidiabetic drug Metformin has been attributed a neuroprotective role after hypoxia.

Interestingly, Metformin has been reported to rescue mitochondrial deficits in fibroblasts derived from a patient carrying a homozygous TRAP1 loss-of-function mutation. However, the impact of TRAP1 on the UPR as well as a potential link between TRAP1/UPR/Metformin after hypoxia has not been elucidated yet.

Methods: We assessed post-hypoxic/reperfusion longevity, mortality, negative geotaxis, activity, ROS production, metabolic activity, gene expression of antioxidant proteins and the activation of the UPR in *Trap1*-deficient and in wildtype control flies.

Results: *Trap1* deficiency resulted in higher mortality rates and greater impairments in negative geotaxis compared to controls after hypoxia. Similarly, post-hypoxic production of ROS and the activation of the UPR were significantly higher in *Trap1*-deficient compared to control flies. While Metformin appeared to display no beneficial effects in wildtype flies, it markedly counteracted the detrimental effects of hypoxia in *Trap1*-deficient flies.



Conclusion: We provide evidence that TRAP1 is crucially involved in the post-hypoxic regulation of mitochondrial and ER stress as well as in the activation of the UPR. Metformin rescues *Trap1*-deficiency after hypoxia by mitigating ROS production and downregulating the pro-apoptotic PERK (protein kinase R-like ER kinase) arm of the UPR.

581

Neuer Diagnostikpfad bei der Primären Angiitis des Zentralen Nervensystems

Milani Deb-Chatterji¹, Simon Koch¹, Götz Thomalla¹, Christian Gerloff¹, Tim Magnus¹

¹Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Im diagnostischen Prozess der primären Angiitis des Zentralen Nervensystems (PACNS) fehlen pathognomische Befunde in den verschiedenen Untersuchungsmethoden. Durch die beiden Erkrankungsvarianten, die medium-vessel-Variante (MVV) und small-vessel-Variante (SVV), wird die Diagnosestellung weiter erschwert. Eine Diagnosesicherung ist ausschließlich mittels Hirnbiopsie möglich mit häufig falsch-negativem Befund (Sensitivität 63 %). Aus diesen Gründen wären Biomarker hilfreich, die die Diagnostik erleichtern. In der Vergangenheit wurden bereits zwei vielversprechende Biomarker identifiziert, das Zytokin Interleukin 17 (IL-17) im Liquor und die Zirkulierenden Endothelzellen (CEC) im Blut.

Ziele: Ziel ist es, einen neuen diagnostischen Pfad bei der PACNS vorzustellen, der die beiden Erkrankungsvarianten hervorhebt und gesondert betrachtet. Auch sollen die neuen potentiellen Biomarker berücksichtigt werden. Der Diagnostikpfad soll einen klaren Weg vorschlagen, wie bei Verdacht auf eine PACNS vorzugehen ist, um die größtmögliche Sicherheit bei der Diagnose zu erreichen.

Methoden: Es wurde ein neuer Diagnostikpfad für die PACNS erstellt, der, in Abhängigkeit der Eigenschaften beider Erkrankungsvarianten, die in der Routine eingesetzten Untersuchungsmethoden bei der PACNS als wesentlichen Bestandteil beinhaltet. Die potentiellen Biomarker wurden als zusätzliche Parameter berücksichtigt.

Ergebnisse: Bei typischen Symptomen einer PACNS (z. B. Kopfschmerzen, fokalneurologische Defizite) und entsprechenden Auffälligkeiten im cMRT (90-100 % d.F. mit Ischämie, kontrastmittelanreichernden Parenchymläsionen etc.) sollte die PACNS stets in den differentialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden (Abb. 1).

Der Verdacht erhärtet sich, wenn andere Ursachen laborchemisch und liquoranalytisch ausgeschlossen werden können. Das „Black-Blood-Imaging (BBI)“ im MRT kann bei Kontrastmittelanreicherung der Gefäßwand auf eine Entzündung dieser hinweisen.

Auch ein entzündliches Liquorsyndrom (80-90 % d.F.) spricht für das Vorliegen einer PACNS. Eine unauffällige Liquoranalyse oder ein negativer Befund im BBI schließen sie jedoch keinesfalls aus. Gleichmaßen macht die Kombination aus unauffälligem MRT- und Liquorbefund eine PACNS sehr unwahrscheinlich.

Eine Gefäßdarstellung mittels MR-Angiographie und ggf. digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) mit Nachweis von Kaliberirregularitäten ist hochgradig verdächtig auf die MVV, insbesondere bei entzündlichem Liquorsyndrom und/oder positivem BBI. Bei unauffälligem Gefäßbefund sollte in erster Linie eine Biopsie angestrebt werden. Bei negativem Ergebnis kann die PACNS jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, vielmehr ist dann von einer SVV auszugehen, insbesondere bei auffälliger Liquordiagnostik. Grundsätzlich ist stets eine histologische Diagnosesicherung anzustreben.

Es ist aber aus früheren Studien bekannt, dass bei der MVV eine Biopsie rechtsfrontal, wie sie regelhaft durchgeführt wird, mit Untersuchung der kleinen Hirngefäße häufig wenig aussagekräftig ist. Die erhöhten CEC-Werte im Blut sowie die erhöhte Anzahl IL-17 – produzierender T-Zellen im Liquor können die Diagnose beider Krankheitsvarianten unterstützen.

Um von einem hochgradigen Verdacht auf eine PACNS ausgehen zu können, sollten stets alle Ergebnisse aus den diagnostischen Untersuchungen im gemeinsamen Kontext beurteilt werden.

Schlussfolgerungen: Durch diesen neuen Diagnostikpfad wird ein standardisiertes Vorgehen im klinischen Alltag bei Verdacht auf eine PACNS unter Berücksichtigung der MVV und SVV vorgestellt. Der Einsatz weiterer Untersuchungsmethoden, wie Biomarker, kann die Diagnosestellung signifikant erleichtern. Hierdurch ist eine schnelle gezielte Therapieeinleitung mit verbesserter Prognose der einzelnen Patienten und Patientinnen möglich.

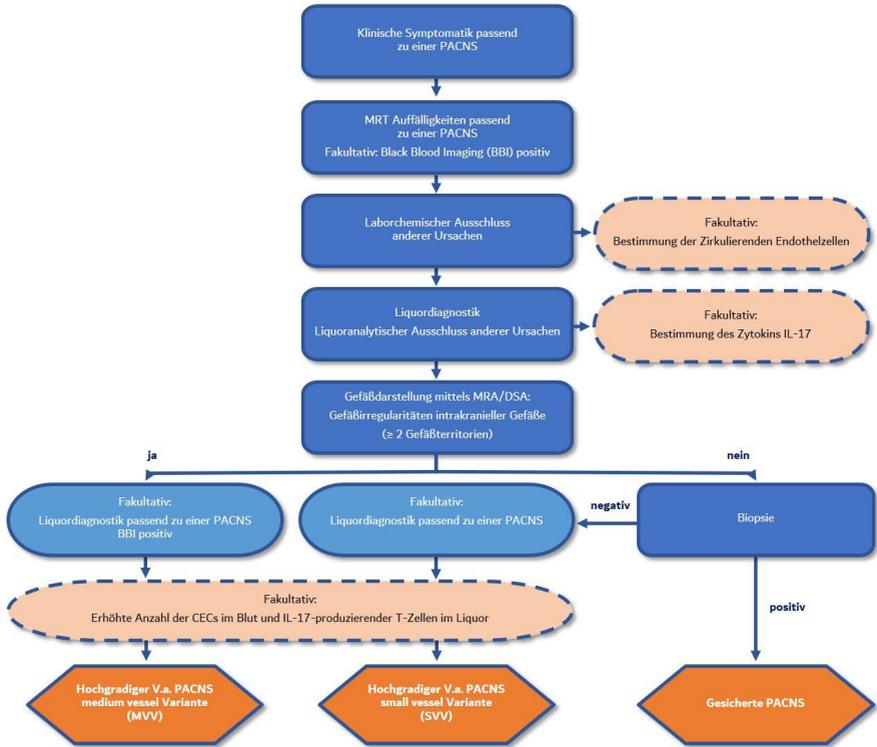


Abbildung 1: Neuer Diagnostikpfad bei der PACNS.

Die in der Diagnostik der PACNS routinemäßig eingesetzten Untersuchungsmethoden (u. a. MRT-Bildgebung, Liquoranalyse, Angiographie) müssen stets unter Berücksichtigung beider Erkrankungsvarianten, MVV und SVV, interpretiert werden. Zukünftig könnte auch die Bestimmung von Biomarkern eine entscheidende Rolle spielen.



605

Einfluss des NKG2D-Signalwegs auf die Funktion von T-Zellen und NK-Zellen bei zerebraler Ischämie

Christina David¹, Leoni Rolfes², Stine Mencl¹, Tobias Ruck², Sven G. Meuth², Christoph Kleinschnitz¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie und Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls ist gekennzeichnet durch die Bildung von Gefäßthromben sowie durch inflammatorische Prozesse. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems im Zuge der schnellen, lokalen Immunantwort nach zerebraler Ischämie geht der Infiltration von Immunzellen des adaptiven Immunsystems voraus. Insbesondere T- und NK-Zellen (natürliche Killerzellen) tragen zur Entzündungsreaktion im Schlaganfall bei und nehmen Einfluss auf das Ausmaß der Gewebeschädigung. Zugrundeliegende Mechanismen sind jedoch unzureichend verstanden. Ein potentieller Ansatz ist der aktivierende Rezeptor NKG2D auf den im Schlaganfall relevanten Immunzellpopulationen der NK-Zellen und NK-T-Zellen sowie auf Subpopulationen der T-Zellen. Dieser Rezeptor könnte über seinen Signalweg an T-Zell- und NK-Zell-vermittelter Gewebeschädigung im Rahmen des ischämischen Schlaganfalls beteiligt sein.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist die mechanistische Aufklärung NK-Zell- und T-Zell-vermittelter Gewebeschädigung nach zerebraler Ischämie.

Fragstellung: Moduliert der NKG2D-Signalweg die Immunantwort im Schlaganfall?

Methoden: Im experimentellen Schlaganfallmodell wurden wildtypische Mäuse einer transienten Mediaokklusion (tMCAO - transient middle cerebral artery occlusion) unterzogen und prophylaktisch sowie therapeutisch mit einem blockierenden anti-NKG2D Antikörper und dem entsprechenden Kontrollantikörper behandelt. Nach 24h und 72h wurden sowohl das Infarktvolumen und die Überlebensrate der Versuchstiere bestimmt, als auch die Immunzellinfiltration und die Expression von NKG2D-Liganden im Gehirn mittels Durchflusszytometrie und qPCR gemessen. Um den funktionellen Einfluss der NKG2D-Signalübertragung auf verschiedene NKG2D-exprimierende Zelltypen zu analysieren, wurden die Zellpopulationen mit dem blockierenden Antikörper inkubiert und vor Durchführung der tMCAO in immundefiziente Versuchstiere transferiert.

Adoptiver Zelltransfer von T-Zellen mit monovarianten T-Zell-Rezeptoren in immundefiziente Mäuse mit und ohne pharmakologische NKG2D-Blockierung sollte Aufschluss darüber geben, ob es sich um kostimulatorische oder direkt aktivierende Effekte der NKG2D-Signalübertragung handelt. Histologische Färbungen ermöglichten die Identifizierung von NKG2D- und Liganden-exprimierenden Zellen im Gehirn von Schlaganfallpatienten und -Patientinnen.

Ergebnisse: Sowohl die prophylaktische als auch die therapeutische Blockierung des NKG2D-Signalwegs führte nach tMCAO in Nagern zu einem verringerten Infarktvolumen, einer verminderten Anzahl infiltrierender Immunzellen im Gehirn und einer verbesserten Überlebensrate im Vergleich zu Kontrolltieren. Als relevante Zelltypen konnten in diesem Kontext NK-Zellen und CD8+ T-Zellen identifiziert werden. Die Aktivierung der CD8+ T-Zellen durch den NKG2D-Rezeptor erfolgte direkt stimulatorisch ohne Beteiligung des T-Zell-Rezeptors. Die erhöhte ipsilaterale Expression des stressinduzierten NKG2D-aktivierenden Liganden MULT-1 im Hirngewebe der Versuchstiere deutete zudem auf eine Begünstigung der Interaktion des NKG2D-Rezeptors mit einem entsprechenden Liganden im akuten Schlaganfall hin.

Nach pharmakologischer Blockierung des NKG2D-Signalwegs war die Expression von MULT-1 hingegen signifikant reduziert. Auch in humanen postmortalen Hirnproben konnte die Expression des NKG2D-Rezeptors und dessen Liganden nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen eine NKG2D-vermittelte Beteiligung von NK-Zellen und CD8+ T-Zellen an der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls auf. Die Expression des NKG2D-Rezeptors und seiner Liganden im Hirngewebe von Schlaganfallpatienten und -Patientinnen unterstreicht die Relevanz präklinischer Beobachtungen für die humane Erkrankung. Beim NKG2D-Signalweg handelt es sich um einen vielversprechenden Ansatz, pathogenetische Zusammenhänge im Schlaganfall besser zu verstehen und neue Therapiemöglichkeiten aufzeigen zu können.

Prävalenz zerebraler Mikroblutungen in unterschiedlichen vaskulären Risiko-Kohorten: Erste Beobachtungen aus der Berliner Langzeitbeobachtungsstudie für vaskuläre Ereignisse (BeLOVE)

Tim Bastian Brämwig¹, Kersten Villringer², Christoph Riegler¹, David M. Leistner³, Joachim Weber¹, Matthias Endres¹, Christian H. Nolte¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Center for Stroke Research Berlin, Berlin, Deutschland; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Kardiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Zerebrale Mikroblutungen (CMB) fallen häufig als Zufallsbefund auf Blutungs-sensitiven Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen des Gehirns auf. In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass zerebrale Mikroblutungen bei Patienten und Patientinnen mit einem Schlaganfall mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende zerebrale ischämische und hämorrhagische Ereignisse assoziiert sind. Bisher ist wenig über die Prävalenz und klinische Signifikanz zerebraler Mikroblutungen bei Patienten und Patientinnen mit anderen vaskulären Erkrankungen bekannt. Die Berliner Langzeitbeobachtungsstudie für vaskuläre Ereignisse (BeLOVE) ist eine große Kohortenstudie zur langfristigen Nachbeobachtung von Patienten und Patientinnen mit verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Index-Erkrankung (u. a. Schlaganfall, akuter Herzinfarkt, Diabetes mellitus).

Ziele: Detektion von zerebralen Mikroblutungen bei Patienten und Patientinnen mit akutem Schlaganfall, akutem Herzinfarkt oder Diabetes mellitus Typ 2 i.R. der BeLOVE-Studie.

Fragstellung: Wie hoch ist die Prävalenz zerebraler Mikroblutungen bei Patienten und Patientinnen mit unterschiedlichen vaskulären Index-Erkrankungen?

Methoden: In die vorliegende Auswertung wurden Patienten und Patientinnen aus der BeLOVE-Etablierungsphase (Rekrutierungszeitraum 09/2017 – 12/2020) eingeschlossen, die 90 Tage nach Studieneinschluss eine zerebrale MRT-Aufnahme (3 Tesla) erhalten haben. Zerebrale Mikroblutungen wurden definiert als rundliche Hypointensitäten auf T2*-gewichteten MRT-Aufnahmen mit einem Durchmesser <10mm. Es wurden das Auftreten, die Anzahl und die Lokalisation (infratentoriell, tief, lobär, gemischt) der CMBs erhoben. Alle MRT-Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet.

Im Schlaganfall-Arm der BeLOVE-Kohorte wurden zusätzlich die MRT-Aufnahmen an Tag 90 mit den MRT-Aufnahmen aus dem akut-stationären Aufenthalt verglichen, um neu aufgetretene zerebrale Mikroblutungen zu detektieren.

Ergebnisse: Zum aktuellen Zeitpunkt (Stand 03/2022) liegen die bildmorphologischen Ergebnisse der ersten 419 Patienten und Patientinnen aus der BeLOVE-Etablierungsphase vor (173 Schlaganfallpatient*innen, 129 Herzinfarktpatient*innen, 117 Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus). Ergänzend konnten bei 143/173 Schlaganfallpatienten und -Patientinnen die MRT-Aufnahmen der Tag-90-Visite mit den MRT-Aufnahmen aus dem akut-stationären Aufenthalt verglichen werden. In der aktuellen, vorläufigen Auswertung konnten bei 34 % der Schlaganfallpatienten und -patientinnen (58/173; mediane Anzahl an CMBs: 1, IQR: 1 – 2), bei 21 % der Herzinfarktpatienten und -patientinnen (27/129; mediane Anzahl: 1, IQR: 1 – 2) und bei 24 % der Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus (28/117; mediane Anzahl: 1, IQR: 1 – 2) zerebrale Mikroblutungen detektiert werden. Zerebrale Mikroblutungen waren in 48 % (Schlaganfall), 63 % (Herzinfarkt) und 57 % (Diabetes mellitus) der Patienten und Patientinnen lobär lokalisiert. In 45 % (Schlaganfall) und 22 % (Herzinfarkt und Diabetes mellitus) der Patienten und Patientinnen waren die zerebralen Mikroblutungen tief / gemischt lokalisiert. Neue zerebrale Mikroblutungen 90 Tage nach einem akuten Schlaganfall traten bei 4 % der Patienten und Patientinnen auf (6/143). Bei 3 Patienten und Patientinnen waren die neuen zerebralen Mikroblutungen lobär und bei 3 Patienten und Patientinnen tief / gemischt lokalisiert.

Schlussfolgerungen: Die Prävalenz zerebraler Mikroblutungen ist in der BeLOVE-Schlaganfallkohorte vergleichbar hoch wie in vorausgegangenen Beobachtungsstudien. Auch die Anzahl neuer zerebraler Mikroblutungen an Tag 90 nach einem akuten ischämischen Schlaganfall ist vergleichbar hoch wie in einer vorausgegangenen Meta-Analyse unserer



Arbeitsgruppe (Braemswig et al., Neurology 2019). Interessanterweise liegt die Prävalenz zerebraler Mikroblutungen in den anderen hier untersuchten Armen der Kohorte (Herzinfarkt, Diabetes mellitus) ebenfalls >20 %. Der Anteil an lobär lokalisierten Mikroblutungen als Hinweis auf eine zugrundeliegende, mögliche zerebrale Amyloidangiopathie erscheint in diesen Armen hoch.

Aktuell wird der bildmorphologische Datensatz der BeLOVE-Etablierungsphase finalisiert.

629

Die Blockade von Plasmakallikrein verbessert die Regeneration in der chronischen Phase nach Schlaganfall

Steffen Hauptelshofer¹, Dirk M. Hermann¹, Christoph Kleinschnitz¹, Friederike Langhauser¹

¹Universitätsklinikum Essen (ÄöR), Klinik für Neurologie, Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Das Kallikrein-Kinin-System besteht aus mehreren hintereinandergeschalteten Serinproteasen und spielt in der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls eine wichtige Rolle. Eine dieser Serinproteasen innerhalb des Kallikrein-Kinin-Systems ist Plasmakallikrein (PK). In der Akutphase des experimentellen Schlaganfalls konnten wir bereits zeigen, dass die Blockade von PK zu signifikant kleineren Schlaganfällen führt, ohne dabei das intrakranielle Blutungsrisiko zu erhöhen. Ursache war zum einen eine verminderte Thrombusbildung, zum anderen eine deutlich abgeschwächte Entzündungsreaktion.

Dieses enge Zusammenspiel von Thrombose und Entzündung wird als Thrombo-Inflammation bezeichnet. Bislang wurde der Einfluss von Plasmakallikrein nur in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls untersucht, seine Auswirkungen in der Regenerationsphase und mögliche Gewebereorganisierende Effekte sind bislang unklar.

Fragestellung: Hat die Blockade von PK einen Einfluss auf die Thrombo-Inflammation und kann die Behandlung mit Antikörpern gegen PK die Regeneration in der chronischen Phase nach einem ischämischen Schlaganfall positiv beeinflussen?

Methoden: Bei wildtypischen Mäusen wurde durch eine 30-minütige Okklusion der Arteria cerebri media ein ischämischer Schlaganfall erzeugt. Am Tag drei nach Schlaganfall wurde die Infarktgröße mittels MRT und die neurologischen Defizite mittels neurologischer Testungen bestimmt. Nur Tiere mit gleichen Infarktgrößen und vergleichbaren neurologischen Defiziten sind im Versuch verblieben. Zu diesem Zeitpunkt waren die Infarkte vollständig ausgereift.

Um den Einfluss von PK auf die Regeneration nach Schlaganfall zu untersuchen, wurde eine Gruppe der Mäuse am Tag 3 und 4 mit 400 µg/kg (i.v.) und von Tag 5 bis 7 mit 200 µg/kg (i.v.) PK-Antikörpern behandelt. Um den Effekt der Anti-PK-Behandlung auf die sensorischen und motorischen Defizite zu erfassen, wurden die Mäuse in den folgenden vier Wochen mit Hilfe des Adhesive Removal Tests und des Neuroscores funktionell untersucht. Am Tag 14 oder 28 wurden die Gehirne entnommen, histologisch analysiert und hinsichtlich infiltrierter und persistierender Immunzellen durchflusszytometrisch analysiert.

Ergebnisse: In den Kontrolltieren konnten auch am Tag 28 nach Schlaganfall noch zahlreiche intrazerebrale Thromben in der Mikrozirkulation und eine anhaltende Entzündungsreaktion nachgewiesen werden. Nach Blockade von PK war die Anzahl der Mikrothromben am Tag 28 signifikant reduziert. Am Tag 14 nach Schlaganfall, war der Anteil der T-Zellen (CD45^{high}CD3⁺ der lebenden Zellen) nach PK-Blockade signifikant reduziert, wobei insbesondere die Population der aktivierten TH-Zellen (CD45^{high}CD3⁺CD4⁺CD69⁺) und der aktivierten CD8⁺ T-Zellen (CD45^{high}CD3⁺CD8⁺CD69⁺) durch die Blockade von PK verringert wurde.

Darüber hinaus reduzierte die PK Hemmung auch die Häufigkeit von Mikroglia 28 Tage nach der Ischämie. Diese verminderte Thrombo-Inflammation übertrug sich ab dem 7. Tag in eine signifikant verbesserte sensomotorische Funktion im Vergleich zu unbehandelten Tieren.

Schlussfolgerungen: Die Blockade von PK in der Subakutphase des ischämischen Schlaganfalls reduziert langanhaltende thromboinflammatorische Prozesse und verbessert dadurch die funktionelle Erholung. Daher könnte die Blockade von PK in der subakuten Phase eine vielversprechende Therapieoption für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls darstellen.

640

Schwellenwerte überwinden – Einsatz eines GLMs zur Vorhersage des individuellen Gewebeoutcomes nach endovaskulärer Thrombektomie

Florian Welle¹, Kristin Stoll¹, Jeanette Henkelmann², Hans R. Schneider¹, Christina Gillmann³, Gordian Prasse², Donald Lobsien², Nikolaos Bailis², Daniel Kaiser⁴, Elias Kellner⁵, Gerik Scheuermann³, Karl-Titus Hoffmann², Dorothee Saur¹, Max Wawrzyniak¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland; ³Universität Leipzig, Abteilung für Bild- und Signalverarbeitung, Leipzig, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Dresden, Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Dresden, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Physik, Klinik für Radiologie, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die endovaskuläre Thrombektomie (EVT) wird bei Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen mit einem intrakraniellen Großgefäßverschluss auch im erweiterten (> 6h) oder unklaren Zeitfenster empfohlen, wenn potenziell rettbares Gewebe (Penumbra) nachweisbar ist. In der klinischen Praxis wird diese Penumbra typischerweise mit perfusionsbasierter Bildgebung unter Einsatz von Schwellenwerten abgeschätzt. Die Vorhersage des finalen Infarkt Volumens ist anhand dieser Methode jedoch nur eingeschränkt möglich.

Multiparametrische Methoden erlauben die Modellierung komplexer Zusammenhänge zwischen verschiedenen Bildinformationen und klinischen Daten. In Studien liefern diese bereits vielversprechende Ergebnisse zur Vorhersage der Infarzierung, wengleich die Generalisierbarkeit aufgrund des Mangels an großen, präzise kuratierten Datensätzen begrenzt ist.

Ziele und Hypothese: Ziel unserer Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines klinisch einsetzbaren Modells zur verbesserten Vorhersage des finalen Infarktes in Abhängigkeit vom Rekanalisationserfolg mittels einer voxelbasierten logistischen Regression in einem generalisierten linearen Modell (GLM).

Methoden: Wir trainierten das GLM an einem Datensatz von 304 Patienten und Patientinnen (mittleres Alter = 73,6, medianes Infarktvolumen = 39,5ml) mit proximalem Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation, um die finale Infarktdemarkation nach erfolgreicher (mTICI \geq 2b) bzw. erfolgloser (mTICI < 2b) EVT vorherzusagen. Als Prädiktoren dienten die CT-Perfusionsparameterkarten (CBV, CBF, Tmax), sowie demografische und klinische Daten (Alter, Geschlecht, NIHSS und Zeit von Symptombeginn bis Bildgebung). Es erfolgte eine Kreuzvalidierung (5-fold) zur Vermeidung von Überanpassung. Wir verglichen die Infarktvorhersage des GLMs mit der tatsächlichen Gewebeinfarzierung (sog. „Groundtruth“). Dabei detektierten wir den finalen Infarkt über semimanuelle Segmentation durch drei Rater auf CT- oder MRT-Scans in der subakuten Phase nach EVT (medianer Zeitpunkt der Bildgebung = Tag 3, keine Infarktdemarkation bei n = 17). Als Maß für die Vorhersagegenauigkeit verwendeten wir den Dice-Koeffizienten und die AUC (Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve).

Ergebnisse: Durch die Integration multiparametrischer Perfusionsdaten unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren erlaubt unser logistisches GLM eine individuelle voxelbasierte Infarktvorhersage in Abhängigkeit des Rekanalisationserfolgs (Median [IQR] Dice 0,28 [0,08-0,46] und AUC 0,86 [0,80-0,91], n = 287).

Schlussfolgerungen: Unser GLM kann anhand multiparametrischer Informationen die finale Infarktdemarkation vorher-sagen und sollte eine bessere Generalisierung der Prädiktion im Vergleich zu bisherigen Studien erlauben, da es an einem großen Datensatz trainiert wurde. Im nächsten Schritt möchten wir unseren Ansatz zur Infarktprädiktion mit schwellen-



wertbasierten Verfahren und vor allem auch neuronalen Netzen vergleichen. Durch eine präzise individuelle Prädiktion des finalen Infarktes erhoffen wir uns eine Verbesserung in der Selektion von Patienten und Patientinnen für eine EVT im erweiterten bzw. unbekanntem Zeitfenster.

648

Impact of recombinant human Erythropoietin on postischemic microglial function and inflammasome regulation

Eren Arik¹, Arno Reich¹, Jörg B. Schulz^{1,2}, Pardes Habib^{1,2}

¹RWTH Aachen, Medical Faculty, Department of Neurology, Aachen, Deutschland; ²Forschungszentrum Jülich GmbH and RWTH Aachen University, JARA-BRAIN Institute of Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Aachen, Deutschland

Background and Objectives: Neuroinflammation is initiated in response to multiple endogenous and exogenous stimuli and affects the severity and progression of various neurological diseases including ischemic stroke. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) has been shown to exert anti-apoptotic and anti-inflammatory effects after cerebral ischemia. Inflammatory cytokines interleukin-1 β and -18 (IL-1 β , IL-18) are crucial mediators of apoptosis and are matured by multiprotein complexes termed inflammasomes. Microglia are the first responders to post-ischemic brain damage and are a main source of inflammasomes. However, the impact of rhEPO on microglial activation and the subsequent induction of inflammasomes after ischemia remains elusive.

Methods: We subjected human microglial clone 3 (HMC-3) cells to various durations of oxygen-glucose-deprivation/reperfusion (OGD/R) and assessed the post-ischemic cell viability, metabolic activity, oxidative stress levels, phagocytosis, migration and proliferation capacity, as well as the regulation and activation of the NLRP1, NLRP3, NLRC4 and AIM2 inflammasomes.

Results: Administration of rhEPO mitigated OGD/R-induced oxidative stress and cell death. Additionally, it enhanced metabolic activity, migration and phagocytosis of HMC-3 microglial cells. Moreover, rhEPO attenuated post-ischemic activation and regulation of the NLRP1, NLRP3, NLRC4 and AIM2 inflammasomes as well as their downstream effectors CASPASE1 and IL-1 β . Pharmacological inhibition of NLRP3 via MCC950 had no effect on the activation of CASPASE1 and maturation of IL-1 β after OGD/R, but increased protein levels of NLRP1, NLRC4 and AIM2, suggesting compensatory activities among inflammasomes.

Conclusion: We provide evidence that the pleiotropic rhEPO mediates its cytoprotective effects after ischemia by regulating inflammasomes, among other mechanisms.

Prolonged anterograde amnesia in spontaneous bilateral vertebral artery dissection: Case report and implications for pathomechanism of transient global amnesia

Daniel Apel¹

¹Ludwig-Maximilians-University Munich, München, Deutschland

Background: Vertebral artery (VA) dissection is one of the most common causes of stroke, especially in the population of juvenile stroke patients, with 15 % presenting with multiple cervical artery dissections. Most frequent clinical manifestations include headache, cervical pain, dizziness/vertigo, ataxia, gait disorder and impaired vision. Single case reports highlighted the primary or single presentation of VA dissection as transient global amnesia (TGA) due to the vascular supply of the hippocampi by terminal segments of the hippocampal arteries which have their main and most frequent origin in branches of the posterior cerebral artery (PCA). However, memory symptoms were described as transient (up to 24h according to TGA diagnostic criteria) or recurrent with significant intermediate remission.

Objective: We report a case of a 40-year-old female patient who presented with acute, persistent amnesic syndrome and spontaneous bilateral vertebral artery dissection.

Methods: The case report was structured and informed consent was obtained according to the case reporting (CARE) guideline of the German Medical Journal.

Results/Case Presentation: A 40-year-old woman without any chronic conditions, cardio-vascular risk factors or trauma was admitted to the emergency department due to acute mental confusion and repetitive questioning. At contact, she presented with spatiotemporal disorientation, predominant (episodic) retrograde (3-5 days) and anterograde memory disorder and motion-dependent dizziness, the last of which had already started 3 days ago according to third-party report. Initial stroke MRI revealed multifocal, bilateral cerebellar infarction.

Duplex sonography of extra- and intracranial cerebral arteries showed a dissection and occlusion of the left-sided VA (V3) with retrograde filling of the distal segments and its branches and a progressive dissection with moderate stenosis of the right-sided VA (V3). Over the course of time, motion-dependent dizziness improved while the patient reported intermittent scotoma in the right visual field and exhibited a moderate reduction of the leading memory impairment after 12 days with repeated MRI scans showing no additional ischemia, especially not in temporomesial or hippocampal regions.

Laboratory analyses and cardiac diagnostics did not reveal notable results, respectively, and no indication of predisposing risk factors, connective tissue disease or vasculitis was found. Insignificant electroencephalography indicated no general or focal alteration of excitability as well as no epileptiform discharges as a potential cause for prolonged neurocognitive deficit. The patient was administered oral anticoagulation for six months and CSE-inhibition as well as a neuropsychologically focused rehabilitation program. Long-term follow-up results on memory function will be integrated as soon as available.

Conclusion: We present the case of a patient with prolonged anterograde amnesia as the leading deficit in spontaneous bilateral VA dissection as compared to meta-analytic results on episodic long-term memory performance in TGA patients and single reports on bilateral VA dissection.

In our case, no recanalization of the left distal VA was detected. Persistent reduction of blood supply with concomitant memory impairment supports the concept of a cerebrovascular pathomechanism of TGA and could be a valuable covariate in future meta-analyses in the field.



666

Stroke Units provide better diagnostic work-up and treatment for patients with transient ischemic attacks

Matthias Ungerer^{1,2}, Björn Misselwitz², Waltraud Pfeilschifter¹, Franziska Maria Ippen¹, Nima Haji Begli¹, Timolaos Rizos^{1,2}, Ferdinand Bohmann³, Christoph Gumbinger¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland; ²Kreiskrankenhaus Bergstraße, Heppenheim, Deutschland; ³Landesarbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung Hessen, Eschborn, Deutschland; ⁴Klinikum Lüneburg, Klinik für Neurologie, Lüneburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland

Background: Current guidelines recommend timely and thorough diagnostic work-up as well as treatment by specialized staff for all transient ischemic attacks (TIA) patients. However recommendations on the optimal treatment setting for TIA patients vary greatly. Stroke Unit (SU) treatment is recommended for all TIA patients in the guidelines of the German Stroke Society, although the level of evidence for this recommendation is lower than for patients with ischemic stroke (IS). This is partly due to a lack of scientific studies on this topic.

Goals: We aimed to demonstrate the advantages of SU treatment for TIA patients and to add evidence to the recommendation to treat TIA patients on SUs.

Methods: We investigated the effect of treatment on SUs versus conventional wards (CWs) for TIA patients in an analysis of a large stroke database from the state of Hesse. We first compared patient characteristics, diagnostic work-up and treatment of TIA patients on SUs and CWs. Then, we identified predictors for SU admission for TIA patients. Finally, we compared SU access, patient characteristics, diagnostic work-up and treatment administered between TIA and IS patients.

Results: Between 2012 and 2019, 175,709 patients were hospitalized with either IS or TIA. 84 % of the 55,274 TIA patients were treated on SUs. Amongst TIA patients SU treatment was associated with more complete diagnostic work-ups (neurovascular imaging, 24-hour ECG monitoring, screening for dysphagia), more frequent early rehabilitative training (physio-, ergo- and speech therapy as well as early mobilization) and better secondary stroke prevention. Importantly, early antiplatelet therapy was initiated more often on SUs (84.4 % versus 83 %, $p=0.007$) and the risk of patients not receiving any kind of vascular imaging was 5 times greater outside of SUs (1.6 % versus 8.8 %; $p<0.001$).

Age, admission type, being symptomatic at admission and time to presentation were identified as independent predictors for treatment on a SU. TIA patients were slightly more likely to be treated on SUs when compared to IS patients (84.0 % versus 82.9 %; $p<0.001$), suggesting at least a similar access to SU treatment.

Conclusions: TIA patients treated on SUs had a more complete workup, timely initiation of treatment and more thorough treatment of cardiovascular risk factors at discharge. Older, asymptomatic and “walk-in” patients were at increased risk for treatment outside of a SU. Access to SU treatment for TIA patients was comparable to access for IS patients. Our results support the recommendation for SU treatment of hospitalized TIA patients.

Nutzen einer wiederholten multimodalen Bildgebung nach Interhospitaltransfer (drip and ship) zur geplanten endovaskulären Thrombektomie

Gabriela Siedler¹, David Haupenthal¹, Jochen Sembill¹, Matthias Borutta¹, Michael Knott², Stefan Hock², Stefan Schwab¹, Bastian Volbers¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Erlangen, Neuroradiologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Eine erneute multimodale Bildgebung (MMB) kann nach extern (drip and ship) diagnostiziertem Großgefäßverschluss (LVO) vor einer geplanten endovaskulären Thrombektomie (ET) im Zentrum (mothership) für die Verifikation der Thrombektomie-Indikation hilfreich sein, ist jedoch mit verlängerten Prozess-Zeiten assoziiert.

Ziele: Ziel der Studie ist es, das Outcome der Patienten und Patientinnen sowie klinische Parameter zu untersuchen, die mit der Entscheidung zu einer erneuten MMB oder Direkt-zur-Angiographie (DA)-Vorgehen assoziiert sind.

Fragestellung: Bei welchen Patienten und Patientinnen sollte nach drip-and-ship eine MMB oder ein DA-Vorgehen vorgenommen werden?

Methoden: Patienten und Patientinnen aus dem prospektiven STAMINA-Register (2015-2019, n=1152) wurden auf das Vorliegen eines extern diagnostizierten LVO und einer Verlegung zur ET gescreent (drip and ship, n=191). Diese wurden hinsichtlich der Durchführung einer MMB oder eines DA-Vorgehens stratifiziert. Klinische Parameter wurden verglichen, sowie entsprechende Outcome-Faktoren nach Propensity Score Matching (PSM) analysiert (Prozesszeiten, intracerebrale Blutung (ICB) im Kontroll-CT, erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b-3), intrahospitale Mortalität, gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2 nach 3 Monaten).

Ergebnisse: 126 Patienten und Patientinnen waren in der DA-Gruppe, 65 erhielten eine MMB. 154 (81 %) erhielten vor Verlegung eine iv.-Lyse. MMB verlängerte die door-to-groin Zeit (DA: 47min (37-61), MMB: 78min (59-98), $p < 0.001$). DA zeigte keine Überlegenheit hinsichtlich der Outcome-Parameter (nach PSM, DA vs. MMB: ICB im 24h CT: 6.9 % vs. 0 %, $p = 0.531$, erfolgreiche Rekanalisation: 84.6 % vs. 100 %, $p = 0.278$, intrahospitale Mortalität: 33.3 % vs. 16.7 %, $p = 0.233$, gutes funktionelles Outcome: 29.6 % vs. 48 %, $p = 0.255$). Eine relevante ICB wurde bei keinem Patienten und Patientinnen der MMB-Kohorte diagnostiziert. Ein spontan rekanalisierter LVO trat in 5.8 % auf (8 Patienten und Patientinnen der MMB- und 3 der DA-Gruppe). Niedriger NIHSS, Verbesserung des NIHSS und hoher ASPECTS in der externen Bildgebung waren mit einer spontanen Rekanalisation assoziiert.

Patienten und Patientinnen, bei denen sich trotz Persistenz des LVO nach MMB gegen eine ET entschieden wurde, waren häufiger >80 Jahre alt, hatten einen NIHSS <7 oder >18, waren im Zeitfenster >6 Stunden und hatten einen ASPECTS <9 im initialen CT. Patienten und Patientinnen mit drei oder mehr der genannten Parameter wurden nach MMB in 70 % nicht einer ET zugeführt.

Patienten und Patientinnen mit diesem Merkmal hatten in der DA-Gruppe (n=13) häufiger nicht-erfolgreiche Rekanalisationen (4.8 % vs. 30.8 %, $p = 0.009$), eine höhere intrahospitale Mortalität (19.1 % vs. 53.8 %, $p = 0.01$) und tendenziell seltener ein gutes funktionelles Outcome (23.7 % vs. 0 %, $p = 0.067$).

Schlussfolgerungen: MMB zeigt keinen Nutzen bezüglich der Detektion einer ICB. Spontan rekanalisierte LVO sind selten und eine MMB sollte nicht generell zu deren Detektion eingesetzt werden. Eine MMB kann bei Patienten und Patientinnen mit einer Summe von mehreren bestimmten klinischen Parametern (s.o.) erwogen werden, um das Risiko einer nicht-erfolgreichen Rekanalisation zu reduzieren.



681

Mechanische Rekanalisation beim akuten Schlaganfall im Rahmen eines Basilarisverschlusses - Outcomebetrachtung und Einjahres-Follow-up

Kerstin Wiedemann¹

¹Klinikum rechts der Isar, Neurologie, München, Deutschland

Hintergrund: Bezogen auf die mechanische Thrombektomie (MT) existieren im Gegensatz zu klaren Therapieregimen von Hirninfarkten des vorderen Stromgebiets für die der vertebrobasilären Zirkulation nur Leitlinien-Empfehlungen mit niedrigem Evidenzgrad. Vor allem Langzeitbeobachtungen fehlen in den prospektiven, randomisierten Studien zur Therapie von Basilarisverschlüssen (Basilar artery occlusion = BAO), eines schweren und unbehandelt häufig letalen Krankheitsbildes, vorwiegend.

Ziele: Ziel unserer Studie war herauszufinden, wie effektiv und risikoreich die MT mit den derzeit verfügbaren Methoden bei BAO-Patienten und -Patientinnen ist, um Therapieempfehlungen in Bezug auf bestimmte Subgruppen zu präzisieren.

Fragestellung: In der vorliegenden Studie soll die Frage beantwortet werden, ob und inwieweit sich das Kurz- und Langzeitoutcome von BAO-Patienten und -Patientinnen nach MT in Abhängigkeit von Alter, Schlaganfallschwere, zeitlichen Aspekten, Durchführung einer intravenösen Thrombolysse (IVT) und Rekanalisationserfolg voneinander unterscheiden lässt.

Methoden: Wir analysierten in einer monozentrischen Studie retrospektiv Daten von 157 BAO-Patienten und -Patientinnen, die zwischen 2007 und 2017 im Klinikum rechts der Isar (Technische Universität München) mittels MT behandelt wurden.

Als Endpunkte wurden definiert ein modified Rankin Scale (mRS) 0-2 („gutes Outcome“) nach drei Monaten bzw. einem Jahr, wobei letzterer prospektiv anhand eines standardisierten Telefongesprächs erhoben wurde, ein TIC1 (Thrombolysis In Cerebral Infarction Scale) 2b/ 3 nach Intervention als Marker für den technischen Erfolg, die Mortalität nach drei Monaten bzw. einem Jahr und das Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung (NIHSS-Anstieg ≥ 4 Punkte und Tod). Zusammenhänge zwischen qualitativen Merkmalen wurden durch den Fisher-Exact-Test geprüft, ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Ergebnisse: Das mittlere Patientenalter lag bei 69,4 Jahren, für 15,3 % der Patienten und Patientinnen war der Infarktbeginn unklar, 49,7 % erhielten ein Bridging mittels IVT vor MT. Die mediane Zeit von Symptombeginn bis Leistenpunktion lag bei 270 ± 162 min und die Reperfusionzeit bei 306 ± 143 min. Eine erfolgreiche MT (TIC1 2b/ 3) konnte in 91,7 % der Fälle erreicht werden.

Symptomatische intrazerebrale Blutungen traten bei neun (5,7 %) Patienten und Patientinnen auf. Einen mRS 0-2 erreichten 33,8 % der Patienten und Patientinnen nach drei Monaten und 35,7 % nach einem Jahr (Abb. 1).

Die Gesamtmortalität betrug 33,8 % nach drei Monaten und 45,2 % nach einem Jahr, die Mortalität unter den ≥ 80 -Jährigen 43,2 % bzw. 63,6 %. Eine IVT vor MT (42,3 vs. 25,3 %), bekannter Infarktzeitpunkt (37,9 vs. 12,0 %), Alter < 80 Jahre (47,1 vs. 17,1 %) und initial mildere neurologische Symptomatik (NIHSS < 20 , 49,4 vs. 18,6 %) konnten als Prädiktoren für ein gutes Outcome nach drei Monaten ($p = 0,029$, $p = 0,011$, $p = 0,038$, $p < 0,001$) sowie die beiden letztgenannten Punkte auch nach einem Jahr identifiziert werden (je $p < 0,001$) (Abb. 2/ 3).

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für das Outcome in Abhängigkeit von TIC1 und Symptombeginn-zu-Leistenpunktionszeit.

Schlussfolgerungen: Wir konnten zeigen, dass eine BAO trotz technisch erfolgreicher Gefäßrekanalisation weiterhin eine hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Langzeitverlauf aufweist. Insbesondere für alte Menschen bedarf der hohe Aufwand an Ressourcen und die von Leid durch Behinderung und Abhängigkeit geprägte Lebenszeit vor dem Hintergrund einer Mortalität von 2/3 innerhalb eines Jahres einer ehrlichen ethischen Bewertung. Wenn möglich, sollte eine IVT erfolgen.

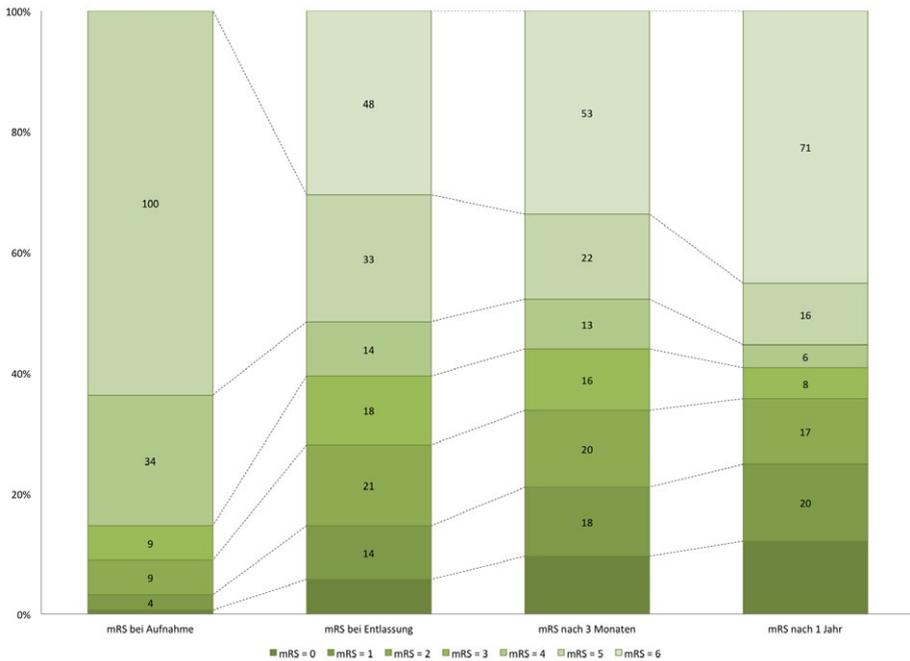


Abb. 1: mRS im zeitlichen Verlauf

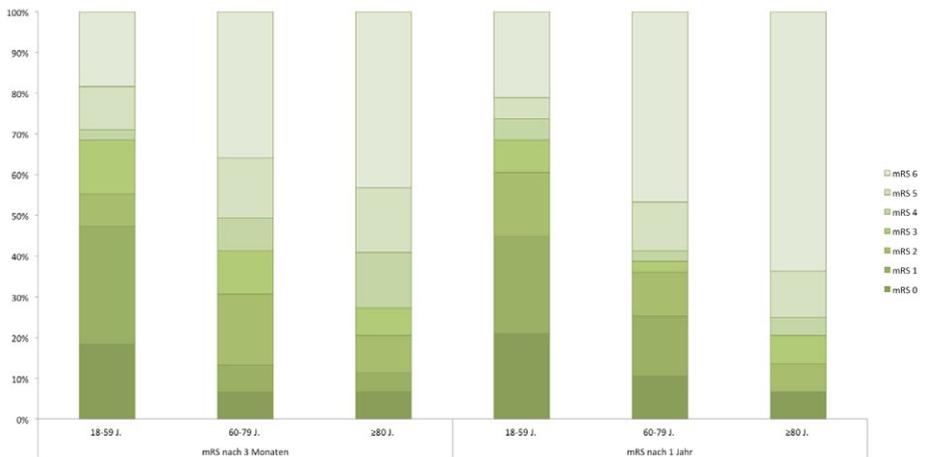


Abb. 2: mRS in Abhängigkeit vom Alter

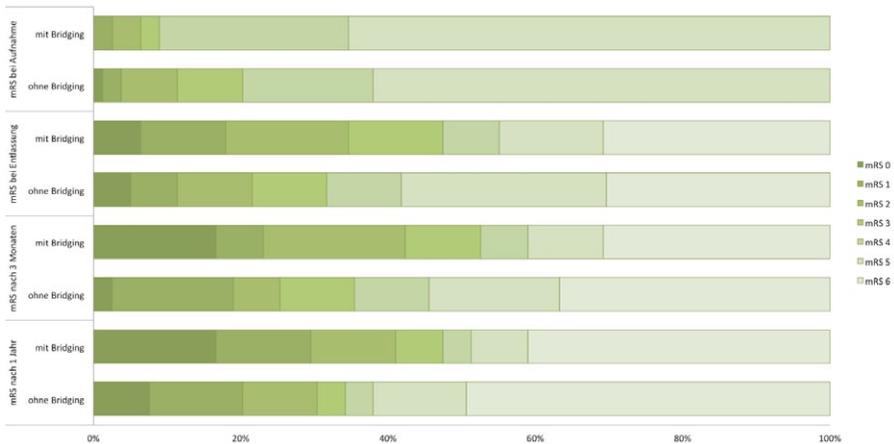


Abb. 3: mRS in Abhängigkeit von Bridging/ Nicht-Bridging

697

The effect of oxygen-displacing gases on posthypoxic molecular responses in drosophila, murine and human brains

Jennifer Jung¹, Ole Heinisch¹, Jörg B. Schulz^{1,2}, Pardes Habib^{1,2}

¹Uniklinik RWTH Aachen, Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Forschungszentrum Jülich GmbH and RWTH Aachen University, JARA-BRAIN Institute of Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Aachen, Deutschland

Background and Objectives: Hypoxia plays a pivotal role in the pathophysiology of various devastating diseases, including ischemic stroke. Posthypoxic stabilization of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) initiates numerous adaptive transcriptional responses to regulate vital biological processes. Although this transcription factor was found more than two decades ago, we do not know whether it only senses changes in O₂ levels or whether O₂-displacing gases during hypoxia might affect the HIF-1 α cascade.

Methods: We subjected EGFP-ODD *Drosophila melanogaster* (*D.m.*) to severe N₂-, CO₂- or Ar-induced hypoxia (< 0.3 % O₂) utilizing a standardized hypoxia protocol and assessed mortality rates, phenotype, behavior and gene expression during the post-hypoxic reoxygenation phase (21 % O₂). Furthermore, we subjected organotypic adult murine and human brain slices to N₂- and Ar-induced hypoxia to assess viability and the gene- and protein expression of the Hif-1 α cascade and associated molecular mechanisms. Moreover, we conducted a kinotomic and proteomic analysis to elucidate the activated pathways linked to the hypoxia-inducing gases.

Results: Depletion of O₂ affects longevity, activity and wing posture of *D.m.* in a gas-dependent manner, whereby N₂ was more detrimental than CO₂- or Ar-induced hypoxia. Moreover, the stabilization and activation of the Hif-1 α /Sima cascade appeared to be gas-dependent, revealing differences especially in the time course of the hypoxia response. Here, N₂-induced hypoxia activated the Hif-1 α /Sima pathway most prominently in the early reoxygenation phase, whereas CO₂ showed little to no up-regulation and Ar-hypoxia led to a delayed response. Most importantly we observed these molecular patterns in the brains of all 3 species – *Drosophila*, mouse and human. In addition, the activity of the kinases revealed a gas-dependent pattern after hypoxia and reoxygenation.

Conclusion: Our data suggest that the hypoxia response, i.e., time course, activated pathways, and overall outcome after hypoxia are affected by the gas used to displace oxygen. Therefore, the mechanism of Hif-1 α stabilization is determined not only by oxygen levels, but also by the means of oxygen displacement. Our findings might guide more precise ways to manipulate this pathway for therapeutic benefits.

709

Subarachnoid haemorrhage due to a spinal aneurysm: A Case Report

Benedikt Wagner¹, Daniela Leupold¹, Oliver Bozinov², Johannes Weber³, Jochen Vehoff¹

¹Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Neurologie, St. Gallen, Schweiz; ²Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Neurochirurgie, St. Gallen, Schweiz; ³Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Neuroradiologie, St. Gallen, Schweiz

Background: 85 % of atraumatic subarachnoid haemorrhages (SAH) happen due to aneurysms (40 % anterior communicating, 30 % internal carotid, 20 % middle cerebral and 10 % basilar artery). Spinal aneurysms are extremely rare. We report a case of a patient who suffered from SAH due to a ruptured spinal aneurysm.

Case Report: A 68-year-old man reported a fronto-occipital thunderclap headache, followed by nausea and vomiting. Six days later, he noticed sudden onset left-sided weakness with spontaneous remission. Additionally a diffuse feeling of warmth in the back during the past was reported.

Findings: On admission, the neurologic exam was unremarkable. Non-contrast CT scan showed no signs of intracranial haemorrhage or ischemia. CT-angio showed vessels with calibre irregularities, a dissection of the left internal carotid artery and an aneurysm of the right anterior communicating artery of 4x3x3 mm in size. Lumbar puncture revealed a xanthochromic CSF with 4000 red blood cells per microliter, suggesting recent SAH. MR imaging detected infratentorial superficial siderosis. Duplex sonography revealed vasospasms.

The patient was transferred to the neurosurgical department to perform clipping of the anterior communicating aneurysm, which was believed to have caused the SAH. During clipping of the aneurysm, surprisingly no signs of supratentorial SAH could be found. The aneurysm showed no signs of rupture; clipping was performed anyway without complications. With no bleeding source being found, a MRI long spine was performed, showing subdural haematoma and arachnoid post-haemorrhagic septa, extending from Th2 to L1. A spinal angiography could detect a 2 millimetre sized, paramedullar aneurysm at Th6.

Treatment: Due to the location and size, weighing pros and cons, a conservative treatment regimen was decided. The patient was discharged to rehabilitation. A follow-up MR-A and another conventional angiography three months later showed no signs of the spinal aneurysm anymore and no increase in superficial siderosis.

Conclusions: The combination of aneurysms, calibre irregularities and dissection of the left internal carotid artery suggested an underlying vasculopathy. No signs of systemic rheumatologic disease could be found. A CT scan of the thoracic and abdominal aorta and screening for cancer revealed no relevant findings.

Spinal aneurysms are a rare cause of SAH. Especially in infratentorial SAH and no other bleeding source, further work-up is warranted. There is limited evidence on therapeutic strategies for spinal aneurysms. A conservative approach with clinical and imaging follow-up might be reasonable.



716

Neuroprotektiver Effekt durch die Blockade des neuronalen PAR4 in Schlaganfallmodell der Maus in stroke model

Valeria Pesara¹, Michael Fleischer¹, Christoph Kleinschnitz¹, Anke Fender², Dobromir Dobrev²

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Essen, Institut für Pharmakologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Nach einem Schlaganfall verstärken Entzündungsprozesse die durch Hypoxie induzierte Schädigung, was zu einem vergrößerten Schlaganfallvolumen und einem stärkeren Funktionsdefizit führt. Obwohl akute medizinische Behandlungen wie Lyse und Thrombektomie die akute Sterblichkeit und die Folgen des Schlaganfalls verringern, fehlen noch immer neuroprotektive Therapien, welche die Auswirkungen der Entzündung nach dem Schlaganfall verringern. Aktuelle sich in der Entwicklung befindliche neue antithrombotische Medikamente (BMS-986120, Phase II) zielen auf die Blockade des Protease-aktivierten Rezeptors 4 (PAR4) ab, einem Mitglied der PAR-Familie, welcher die Aktivierung von Thrombozyten nach der Bindung von Thrombin bewirkt. PAR4 wird nicht nur auf Thrombozyten, sondern auch in kortikalen Neuronen exprimiert und kann durch die Bindung von Cathepsin G aktiviert werden.

Diese proinflammatorische Protease wird von neutrophilen Granulozyten, die nach dem Schlaganfall in das ischämische Gehirn einwandern, abgesondert. Die Blockade von PAR4 in Neuronen könnte durch die Hemmung der entzündungsvermittelten Aktivierung daher eine zusätzliche direkte neuroprotektive Wirkung haben.

Ziele: Bitte fügen Sie hier Ihren Text ein.

Fragstellung: Besitzen neue PAR4-blockierende Antithrombotika einen neuroprotektiven Zusatznutzen durch Minderung der entzündungsvermittelten Aktivierung von Neuronen?

Methoden: Mit dem Hypoxie- und Glucosedeprivationsmodell in primären Neuronenkulturen wurde die PAR4-Transkription, PAR4-Expression und Viabilität der Zellen nach Hypoxie und unter Koinkubation mit spezifischen PAR4-Blockern (IC50 ML354: 100 nM, IC 50 BMS-986120: 0.5 nM) untersucht. Durch Calciumimaging wurden die Neurone unter den verschiedenen Bedingungen funktionell analysiert.

Bei Mäusen wurde durch 60-minütige, transiente Okklusion der Arteria cerebri media (tMCAO) ein ischämischer Schlaganfall erzeugt. Zum Zeitpunkt der Reperfusion wurden den Tieren die PAR4-Blocker (IC 50 BMS-986120: 10 nM, KG, IC50 ML354: 1 µM) verabreicht. Mit dem Bederson-Score und dem Tight-Rope-Verhaltenstest wurden die funktionellen Auswirkungen der Intervention abgeschätzt.

Ergebnisse: Unter hypoxischen Bedingungen wurden sowohl die Transkription als auch die Expression von PAR4 in vivo und in vitro hochreguliert. Die Neuronen zeigten ein höheres Erregungsniveau mit Zunahme der Spontanaktivität. Im Mausmodell führte die Blockade von PAR4 zu geringeren Infarktgrößen und zu einer verbesserten neurologischen Funktion. Die Blockade von PAR4 führte zu einer geringeren Transkription und Expression von PAR4, wobei die Expression vor allem im Bereich der Penumbra reduziert war. Darüber hinaus gab es weniger Apoptose und die erhöhte Spontanaktivität der Neurone nahm durch Blockade von PAR4 ab.

Schlussfolgerungen: Die Modulation von PAR4 wirkt sich vorteilhaft auf die funktionellen Ergebnisse im Mausmodell aus, führt zu einer geringeren Apoptose von Neuronen in der Penumbra und einem kleineren Infarktvolumen. Die Verringerung der höheren Erregbarkeit von Neuronen in der entzündlich veränderten Umgebung der Penumbra stellt einen möglichen Mechanismus des neuroprotektiven Effektes dar. Die Ergebnisse geben ein Hinweis darauf, dass die neu entwickelten antithrombotischen Medikamente einen zusätzlichen Nutzen für die Neuroprotektion bei akutem Schlaganfall haben könnten.

Der Einfluss der „Stroke Angel“-Initiative auf die klinischen Versorgungszeiten bei akutem Schlaganfall

Hassan Soda¹, Patrick Andreas Eder², Asarnusch Rashid², Volker Ziegler³, Peter U. Heuschmann⁴, Lars Timmermann⁵, Karl Georg Häusler⁶, Gunter Laux⁷

¹Rhön Klinikum Campus Bad Neustadt, Klinik für Akutneurologie / Stroke Unit und Intensivmedizin, Bad Neustadt, Deutschland; ²Zentrum für Telemedizin Bad Kissingen, Bad Kissingen, Deutschland; ³Rhön Klinikum Campus Bad Neustadt, Bad Neustadt, Deutschland; ⁴Universität Würzburg, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B), Würzburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikums Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg, Deutschland; ⁶Universität Klinikum Würzburg, Neurologie, Würzburg, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Heidelberg, Abt. Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Die auf eine Rekanalisation abzielende Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls ist zeitkritisch, so dass auch die prähospitalen Versorgung für den Behandlungserfolg relevant ist. Zur Beschreibung des klinischen Schweregrades hat sich der NIHSS score etabliert, der jedoch für den Rettungsdienst nicht praktikabel ist.

Ziele: Im Rahmen der „Stroke-Angel“-Initiative wurde in der Region Rhön-Grabfeld, Bayern das Konzept der telemedizinischen Voranmeldung mittels Tablet-PC inklusive eines standardisierten Untersuchungsalgorithmus etabliert. Hierfür wurde der 3-Item-Stroke-Scale (Beurteilung einer Hemiparese, der Vigilanz und Blickdeviation) um das Item „Sprach-/Sprechstörung“ erweitert und als 4-Item-Stroke-Scale (4-ISS) im Rettungsdienst erhoben. Für das Krankenhaus soll so eine frühzeitige und aussagekräftige Information zum Zustand des Patienten und Patientinnen von Vorteil sein, um die Planung notwendiger Ressourcen frühestmöglich starten zu können.

Fragstellung: Führt die prähospitalen Übertragung einer standardisierten neurologischen Untersuchung im Vergleich zur Standardversorgung (ohne oder mit telefonischer Voranmeldung) zu einer Verkürzung der „Door-to-CT time“ (DCT) und „Door-to-Needle time“ (DNT)?

Methoden: Prospektive Beobachtungsstudie auf der Basis der elektronischen Routedokumentation („Stroke Angel“-Initiative) von zwölf Rettungswagen und der Stroke Unit der Rhön Klinik, Campus Bad Neustadt. Deskriptive Analyse unter Einschluss von volljährigen Patienten und Patientinnen mit Verdacht auf Schlaganfall von Januar 2008 bis Juni 2018. Multivariatenlogistische und lineare Regressionsanalysen der Beobachtungskohorte im Vergleich zu einer Kontrollkohorte.

Ergebnisse: In die Studie wurden insgesamt 5.987 Patienten und Patientinnen rekrutiert. Es wurden Patienten und Patientinnen in die Analyse eingeschlossen, die durch den Notarzt- und Rettungsdienst eingeliefert wurden, die stationäre Diagnose „Schlaganfall“ erhielten und die Zeit seit Symptombeginn <4,5 Stunden war (n=845 Patienten und Patientinnen). Die DCT hat sich im Jahr 2008 im Vergleich zu 2018 von 32 min auf 8 min ($p < 0,001$) und die DNT von 42 min auf 22 min ($p < 0,001$) signifikant reduziert. In einer Subgruppen-Analyse im Zeitraum Januar 2015 bis Juni 2018 (n=349) erhöhte telemedizinische Voranmeldung erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer DCT ≤ 10 Minuten um etwa das Dreifache (adjustiertes Odds Ratio: aOR 2,70; 95 % Konfidenzintervall (KI) 2,10-3,47). Die Wahrscheinlichkeit einer DNT time ≤ 20 Minuten verdoppelte sich (aOR 1,83; 95 % KI 1,14-2,94). Bei telemedizinischer Voranmeldung wurde häufiger lysiert (38,0 % vs. 27,4 %) als wenn kein 4-ISS übermittelt wurde (aOR 1,44; 95 % KI 1,07-1,92). Der Spearman's Rho Korrelationskoeffizient liegt beim NIHSS und 4-ISS bei 0,65 ($p < 0,001$) mit einer Varianzaufklärung von 46,7 % (R^2). In dem multivariaten logistischen Regressionsmodell war die telemedizinischen Voranmeldung durch einen Rettungswagen im Vergleich zu einem Notarzteinsatz signifikant häufiger genutzt (aOR 32,18; 95 % KI 16,66-62,15).

Schlussfolgerungen: Die telemedizinische Voranmeldung von Patienten und Patientinnen mit Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall verbesserte im Rahmen einer monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie die innerklinischen Versorgungszeiten. Eine prospektive randomisierte klinische Studie ist notwendig, um die Relevanz der telemedizinischen Übermittlung der 4-ISS zu untersuchen.



Kognitive Defizite nach linkshemisphärischen Schlaganfällen

Andrea Dreßing¹, Volkmar Glauche¹, Dorothee Kümmerer¹, Markus Martin¹, Lena Beume¹, Horst Urbach², Klaus Willmes³, Cornelius Weiller¹, Michel Rijntjes²

¹Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Fakultät Freiburg, Freiburg, Deutschland;

²Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Fakultät Freiburg, Freiburg, Deutschland;

³Klinik für Neurologie, RWTH Aachen, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Schlaganfälle in der linken Hemisphäre führen zu Defiziten der Sprache, motorischen Kognition und räumlichen Aufmerksamkeit. Dabei treten kognitive Defizite selten isoliert voneinander auf. Vielmehr kann eine einzelne Läsion zu Defiziten in mehreren Domänen führen. Ob jede kognitive Domäne in einem eigenen Netzwerk prozessiert wird oder ob eine domänenübergreifende Verarbeitung in der linken Hemisphäre stattfindet, ist unklar.

Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Studie war die Identifikation von Assoziationen und Dissoziationen kognitiver Defizite nach einem Schlaganfall in der linken Hemisphäre. Durch ein Datenreduktionsverfahren sollte gemeinsame Varianz von Defiziten in allen drei Domänen identifiziert werden, um so domänenübergreifende Verhaltenscluster und unterliegende kognitive Prozesse darzustellen und anatomischen Korrelaten zuzuordnen.

Methoden: In einer prospektiven Studie (Freiburg Large Scale Project) wurden 165 Patienten und Patientinnen (64,4 ± 14,3 Jahre) mit erstmaligem linkshemisphärischem Schlaganfall in der Akutphase (4,8 ± 2,1 Tage nach Symptombeginn) mit einer neuropsychologischen Testbatterie, welche die Bereiche Sprache (Token Test), motorische Kognition (Imitation bedeutungsloser Hand- und Fingerstellungen, Pantomime, Werkzeuggebrauch) und räumliche Aufmerksamkeit (Extinktion, Neglect) umfasste, untersucht. Anhand binärer Verhaltensdaten wurden zunächst Assoziationen und Dissoziationen der Defizite in den drei Domänen untersucht. Gemeinsame Varianz wurde mittels einer Hauptkomponentenanalyse extrahiert. Multivariate Support-Vektor-Regressionsanalysen (SVR-LSM) basierend auf MRT-Bildern dienten der Zuordnung von Läsionslokalisationen und Verhaltensclustern.

Ergebnisse: Mindestens ein Defizit in einer kognitiven Domäne lag bei mehr als der Hälfte der Patienten und Patientinnen vor (68 %). Dabei waren Defizite der Motorischen Kognition (52 %) am häufigsten, Sprachdefizite traten bei 49 % der Patienten und Patientinnen auf. Knapp 30 % der Patienten und Patientinnen zeigten hier ein gemeinsames Defizit, während 18 % eine isolierte Aphasie und 14 % eine isolierte Apraxie aufwiesen. Defizite der räumlichen Aufmerksamkeit traten bei 14 % der Patienten und Patientinnen auf und lagen selten isoliert vor.

Die Hauptkomponentenanalyse ergab zwei Faktoren. Die erste Komponente (54,9 % Varianz) umfasste den Token Test, Tests für die motorischen Kognition und Neglect; die zweite Komponente (zusätzliche 10,9 % Varianz) war mit der bedeutungslosen Imitation, Pantomime, Werkzeuggebrauch und Extinktion verknüpft. Im SVR-LSM war die erste Komponente mit Läsionen im superioren/mittleren Temporallappen und im inferioren /mittleren Gyrus frontalis, die zweite Komponente mit einem Läsionscluster im superioren/inferioren Parietallappen assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die Verhaltensdaten deuten auf domainübergreifende kognitive Prozesse den Bereichen Sprache, motorische Kognition und räumliche Aufmerksamkeit hin. Die häufig gemeinsam auftretenden Defizite der Sprache und Motorischen Kognition werden a.e. durch die erste Komponente repräsentiert, die konzeptuelle, semantische und zeitunabhängige Funktionen abbildet. Die zweite Komponente umfasst daneben die zeit- und raumabhängige Verarbeitung von Aufgaben.

Das Zwei-Schleifen-Modell bietet einen funktionell-anatomischen Rahmen für eine domainenübergreifende Verarbeitung. Eine Zuordnung der zeit- und raumabhängigen Verarbeitung (Komponente 2) gelang zu superior und inferior-parietalen i.e., dorsalen Regionen; konzeptuelle, semantische und zeitunabhängige Verarbeitung (Komponente 1) war mit fronto-temporalen Läsionen im ventro-dorsalen und ventralen System assoziiert. Diese Ergebnisse erweitern unser Verständnis für die Multidimensionalität von kognitiven Defiziten bei Schlaganfall Patienten und Patientinnen.

Sinkende Schlaganfall-Inzidenzen in der Corona-Pandemie - gibt es Ausnahmen?

Holger Schmidt¹, Jörg Tebben², Tim Röndigs³

¹Elbe Kliniken Stade, Neurologie, (affil. UMG, Abt. Neurologie), Stade, Deutschland; ²Elbe Kliniken Stade, Neurologie, Stade, Deutschland; ³Elbe Kliniken Stade, Medizinische Strukturen und Prozesse, Stade, Deutschland

Hintergrund: In der Corona-Pandemie wurden weltweit in neurologischen Abteilungen weniger Schlaganfall- und TIA-Patienten und -Patientinnen aufgenommen. Dies konnte in einer großen, viele Länder überspannenden multizentrischen Studie ausgerechnet werden.

Ziele: In dieser unizentrischen Analyse untersuchen wir die Auswirkungen der Corona-Pandemie auf Aufnahmezahlen, Relativgewichte, Alter in Bezug auf Patienten und Patientinnen mit Schlaganfall-DRGs.

Fragestellung: Unterscheiden sich die Aufnahmezahlen, Krankheitsschwere oder Alter zwischen Corona- und nicht Corona-Jahrgängen? Hatte Corona einen Einfluss auf die Verteilung der Aufnahmeindikationen? Lassen sich in der Zeitreihenanalyse Unterschiede zwischen den Jahren erkennen?

Methoden: Anonymisierte Controlling-Daten wurden ausgewertet und mit R Version 4.0 und Vanovi (Version 2.2) untersucht: Gruppen-Vergleiche mit t- oder U-Tests für dichotome Daten, Chi²-Tests für Häufigkeitsanalysen sowie ANOVAs für Mehrfachvergleiche.

Ergebnisse: N=8850 Patienten und Patientinnen aus den Jahren 2016 bis 2022 wurden einbezogen. Die durchschnittlichen Schlaganfall-Aufnahmen/differierten zwischen Corona- und nicht-Corona-Jahren nicht (p=0.05), während die Relativgewichte sanken, die Anzahl der Nebendiagnosen jedoch stieg. Potenzielle Gründe werden in dieser Arbeit analysiert und präsentiert.

Schlussfolgerungen: Nicht überall nahmen die Aufnahmezahlen von Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen ab. Regionale Unterschiede scheinen hier eine größere Rolle zu spielen als bislang vermutet.

GFAP als Prognosefaktor bei Patienten mit schwerem ischämischem Schlaganfall

Christoph Vollmuth¹, Fabian Essig¹, Cornelia Fiessler², Alexander Kollikowski³, Patrick Öckl⁴, Markus Otto⁵, Cara Schultz⁶, Kathrin Ungethüm², Judith Wolf⁶, Mirko Pham³, Michael Schuhmann¹, Guido Stoll¹, Peter U. Heuschmann², Karl Georg Häusler¹, Hermann Neugebauer¹

¹Universitätsklinik Würzburg, Neurologie, Würzburg, Deutschland; ²Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) der Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; ³Universitätsklinik Würzburg, Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Ulm und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Ulm, Ulm, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland; ⁶Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Saures Gliafaserprotein (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) ist ein hirnspezifisches Protein und Hauptbestandteil der Intermediärfilamente im Zytoplasma von Astrozyten. Beim akuten Schlaganfall tritt GFAP durch Schädigung der Bluthirnschranke in die systemische Zirkulation über. Die Wertigkeit der GFAP-Serumspiegel in der Prädiktion des funktionellen Outcomes nach Schlaganfall ist Gegenstand der Forschung.

Methoden: In einer prospektiven, monozentrischen Observationsstudie wurden zwischen 07/2020 und 08/2021 250 Patienten und Patientinnen mit schwerem akutem ischämischem Schlaganfall [NIH Stroke Scale (NIHSS) \geq 6 Punkte] bei Aufnahme und/oder mechanischer Rekanalisation eingeschlossen (DRKS00022064). Der funktionelle Outcome wurde drei Monate (\pm 14 Tage) nach dem Indexereignis anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) telefonisch erfasst. Ein



guter Outcome wurde als mRS 0-2 definiert. GFAP-Serumspiegel wurden mittels ELISA (Proteinsimple SIMOA) bestimmt. Für die Assoziation von GFAP-Serumspiegeln und Outcome wurden für Prädiktoren adjustierte logistische Regressionsmodelle verwendet.

Ergebnisse: Von 250 Patienten und Patientinnen [51 % weiblich, mittleres Alter 75 (SD ± 13) Jahre, medianer (IQR) NIHSS bei Aufnahme 13 (7 - 20), mittlerer Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) 7 (SD ± 2)] wurden 185 (74 %) mittels mechanischer Thrombektomie behandelt. Eine systemische Thrombolyse erhielten 94 (38 %) Patienten und Patientinnen, davon 64 (26 %) in Kombination mit der mechanischen Thrombektomie. Die Bestimmung von Serum-GFAP erfolgte im Median (IQR) 1,0 (1,0 – 4,0) Tage nach Aufnahme. Ein guter funktioneller Outcome wurde bei 62 (25 %) Patienten und Patientinnen beobachtet, ein schlechter bei 177 (71 %), wovon 96 (38 %) verstarben.

Patienten und Patientinnen mit gutem Outcome wiesen signifikant niedrigere mediane (IQR) GFAP-Serumspiegel auf als Patienten und Patientinnen mit schlechtem Outcome [1237 pg/ml (184-18.299) vs. 9669 pg/ml (670-200.656); $p < 0,001$]. Zudem wiesen in der Gruppe mit schlechtem Outcome überlebende Patienten und Patientinnen signifikant niedrigere mediane (IQR) GFAP-Serumspiegel auf als verstorbene [7984 pg/ml (525-80.445) vs. 13.468 pg/ml (703-386.497); $p = 0,01$]. Die Regressionsmodelle waren zum Zeitpunkt der Abstracterreichung ausstehend.

Schlussfolgerungen: Serum-GFAP könnte sich als neuer und ergänzender Biomarker zur Prädiktion des funktionellen Outcomes nach schwerem ischämischem Schlaganfall erweisen.

973

Fallvorstellung: spinale epidurale Blutung

Wibke Wagner¹

¹Etern-Kind-Zentrum Kinderklinik Prof. Hess Bremen, Neuropädiatrie, Bremen, Deutschland

Hintergrund: Die spinale epidurale Blutung ist selten, im Kindesalter ist sie sehr selten. Literatur hierzu ist sehr rar. Es ist wichtig die Symptome rasch zu erkennen. Denn durch die MRT-Diagnostik kann die Diagnose schnell gestellt werden. Bei rascher Diagnosestellung und neurochirurgischer Intervention ist das Outcome der Kinder mit spinaler epiduraler Blutung gut.

Fallbericht: Wir berichten über die Erstvorstellung eines 15 2/12 Jahre alten, männlichen Patienten. Er berichtete, über seit dem Vortag bestehenden akut einsetzenden Nackenschmerzen. Ein Tag später über Kribbelparästhesien im linken Arm und Bein. Eine begleitende Kraftminderung des linken Beins folgt im Verlauf. Kein Infekt, keine chronischen Erkrankungen, kein Trauma/außergewöhnliche Belastung oder sportliche Aktivität zuvor. MRT spinal: intraspinal, extradural auf Höhe 4/5 links dorsal, glatt berandete Struktur mit einer Größe von 1,8 x 0,8 x 3,5 cm (transversal x longitudinal). Deutliche Bedrängung des Myelons mit zentraler Signalanhebung auf Höhe HWK 4/5. Spinales epidurales Hämatom. Kein Anhalt für eine ursächliche Gefäßmalformation. Labordiagnostik: Ausschluss einer Koagulopathie

Therapie: Teilhemilamektomie HWK 4/5 links und Evakuierung des spinalen Epiduralhämatoms, intraoperativer Befund einer Blutung aus venösen Venen

Schlussfolgerung: Wie an dem Beispiel gezeigt sollte bei akut einsetzenden Nackenschmerzen immer differentialdiagnostisch an eine spinale epidurale Blutung gedacht werden. Auch wenn diese Diagnose sehr selten im Kindesalter ist. Die Genese ist überwiegend traumatisch bedingt, meist auf dem Boden einer arteriovenösen Malformation. Die Koagulopathie insbesondere die Hämophilie A sollte ausgeschlossen werden. Die Diagnostik sollte vaskuläre Malformationen ausschließen. Eine immer noch große Gruppe der spinalen epiduralen Blutung hat eine unklare Ursache. Eine möglich intraabdominelle Druckerhöhung als Ursache für die spontane Ruptur von klappenlosen venösen Gefäßen wird diskutiert. Nicht alle spinalen epiduralen Hämatome müssen operiert werden. Wenn eine Operation indiziert ist eine schnelle Intervention für ein gutes Outcome des Patienten wichtig.

Neurorehabilitation nach linkstemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Patienten und Patientinnen mit spezifischem Risikoprofil

Michael Schwarz¹, Karlotta Meyn², Walther Katrin¹, Hajo Hamer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Epilepsiezentrum, Neuropsychologie, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Erlangen, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Bei therapierefraktärer Epilepsie stellen epilepsiechirurgische Eingriffe eine effektive Maßnahme dar, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Um negative Auswirkungen auf Sprach- und Gedächtnisfunktionen zu verhindern, ist ein maßgeschneidertes Therapiemanagement erforderlich.

Ziele: Diese Studie verfolgt das Ziel, den positiven Einfluss einer früh beginnenden Neurorehabilitation auf den postoperativen Verlauf darzustellen.

Fragestellung: Welche positiven Veränderungen im Bereich neurokognitiver Funktionen können durch eine früh beginnende Neurorehabilitation nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff erzielt werden.

Methoden: 71 Patienten und Patientinnen (38 weiblich, 33 männlich; Durchschnittsalter 42,5 Jahre) des Epilepsiezentrums Erlangen (OP rechtstemporal: N = 36, OP linkstemporal: N = 35) wurden präoperativ und sechs Monate postoperativ neuropsychologisch erfasst. Bei allen Patientinnen und Patienten wurde der WADA-Test zur Bestimmung der Sprach- und Gedächtnisdominanz durchgeführt. 7 Patientinnen und Patienten mit linkstemporaler Epilepsie, bei denen sich die Annahme eines hohen Risikos postoperativer kognitiver Defizite ergab, wurden im Rahmen einer neuropsychologischen Ergotherapie angebunden.

Ergebnisse: Postoperativ zeigte sich bei rechtstemporal operierten Patientinnen und Patienten sowohl für das Verbalgedächtnis ($F(1.0, 69.0) = 7.8, p < 0.05$) als auch das Benennen ($F(1.0, 69.0) = 16.5, p < 0.01$) ein signifikant besseres Funktionsniveau. In der semantischen Wortflüssigkeit und dem Figuralgedächtnis ergab sich kein wesentlicher Unterschied. 7 Patientinnen und Patienten mit linkstemporaler Epilepsie, bei denen sich im WADA Test der Hinweis auf ein besonders hohes Risiko postoperativer Defizite ergab, wurden für eine Ergotherapie ausgewählt (Beginn präoperativ).

Bei allen Patientinnen und Patienten bestanden bereits vor dem Eingriff kognitive Auffälligkeiten. 6 Monate nach der Operation lagen die Leistungen weitgehend im Bereich des präoperativen Niveaus (verbales und figurales Gedächtnis, Wortflüssigkeit). Für das Benennen wurde eine besonders ausgeprägte postoperative Verschlechterung gefunden.

Schlussfolgerungen: Bei epilepsiechirurgischen Eingriffen sollten in Abhängigkeit von einer ungünstigen Repräsentation sprachassoziierter Funktionen bereits präoperativ neurorehabilitative Maßnahmen eingeleitet werden. Kognitive Funktionsstörungen können bei linkstemporal operierten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer neuropsychologischen Ergotherapie effektiv behandelt werden. Dies betrifft insbesondere die verbalen Gedächtnisfunktionen.



20

Prognostische Relevanz des WADA-Tests für postoperative Gedächtnisveränderungen bei linkshemisphärischer Temporallappenepilepsie

Ann-Kathrin Bruzsa¹, Michael Schwarz¹, Katrin Walther¹, Hajo Hamer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Ein operativer Eingriff bietet bei therapierefraktärer Temporallappen-Epilepsie eine wirksame Maßnahme zur Anfallsreduktion. Da besonders ein linkstemporaler Eingriff mit verbalen Gedächtnisverschlechterungen einhergehen kann, ist eine Reduktion dieser Einbußen ein priorisiertes Ziel der Therapie.

Ziele: Im Rahmen eines prä-post-Designs sollten die Auswirkungen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs auf mnestische Funktionen geprüft werden.

Fragestellung: Diese Studie analysiert die prognostische Wertigkeit spezifischer neuropsychologischer Variablen für postoperative Gedächtnisveränderungen.

Methoden: Es wurden 36 Patienten und Patientinnen (18 weiblich, 18 männlich; Durchschnittsalter 41.0 Jahre) mit linkshemisphärischer Temporallappen-Epilepsie aus dem Epilepsiezentrum Erlangen präoperativ und sechs Monate postoperativ neuropsychologisch untersucht. Bei allen Patienten und Patientinnen wurde ein bilateraler WADA-Test zur Bestimmung der Sprach- und Gedächtnisdominanz durchgeführt.

Ergebnisse: Die durchschnittlichen Resektionsstrecken betragen bezogen auf den Hippocampus 2,2 cm (SD: 1.11) und den temporalen Neokortex (En-bloc Resektion) 3,67 cm (SD: 0.84). Postoperativ zeigte sich für das Verbalgedächtnis kein signifikanter Unterschied zur präoperativen Leistung, $t(35) = -.63$, $p = .53$. Die postoperative verbale Gedächtnisveränderung konnte durch die präoperative Verbalgedächtnisleistung sowie das Hippocampus-Resektionsmaß signifikant vorhergesagt werden.

Für das Figuralgedächtnis zeigte sich ein signifikant höheres Funktionsniveau, $t(35) = 2.09$, $p = .044$. In diesem Fall erwies sich insbesondere eine gute kontralaterale Hemisphärenleistung im WADA-Test als ein Kompensationsfaktor für postoperative Einbußen.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten und Patientinnen mit linkshemisphärischer Temporallappen-Epilepsie, die einen WADA-Test durchliefen, zeigten sich keine postoperativen Verschlechterungen im verbalen Funktionsniveau und Verbesserungen in der figuralen Gedächtnisleistung.

Die Ergebnisse des WADA-Tests erwiesen sich als erfolgreich, verbale Gedächtniseinbußen zu minimieren. Durch zusätzliche Erkenntnisse über das Funktionsniveau der kontralateralen Hemisphäre konnten insbesondere postoperative figurale Gedächtnisveränderungen abgeschätzt werden.

89

Spektrum, Evolution und klinische Korrelation von zerebralen MRT-Befunden bei 31 Kindern mit Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)

Darinka Moreno-Brauer¹, Johannes Hensler¹, Andreas van Baalen¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Das Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) ist gekennzeichnet durch einen refraktären Status epilepticus wenige Tage nach Beginn einer fieberhaften Erkrankung. Auf die akute Phase folgt die chronische Phase mit refraktärer Epilepsie und meistens schweren neurologischen Folgeerscheinungen. Während der akuten und chronischen Phase von FIRES bei Kindern wurde die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) als wichtiges diagnostisches Instrument beschrieben.

Ziele: Analyse des Spektrums, der Evolution und der klinischen Korrelation von zerebralen MRT-Befunden in einer der größten pädiatrischen Fallserie von FIRES, insbesondere zur Beantwortung folgender Fragen: Gibt es diagnostische, progressive und prognostische MRT-Befunde und hängt die Hirnatrophie mit der Koma-Therapie zusammen?

Methoden: Diese retrospektive Studie umfasst 31 Kinder mit FIRES (medianes Erkrankungsalter: 7 Jahre, Bereich 3 – 15 Jahre; 18 Jungen und 13 Mädchen). MRT-Befunde des Gehirns und klinisches Outcome wurden analysiert. Als schlechtes klinisches Outcome wurde entweder eine schwere Behinderung, ein anhaltender vegetativer Zustand oder Stupor, ein sehr niedriger IQ (< 80) oder Tod während des klinischen Verlaufs beschrieben. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant definiert.

Ergebnisse: Der initiale MRT-Befund war bei 19 Kindern (61,2 %) unauffällig. Im Verlauf zeigten 28 Kinder (90,3 %) im Median ab 8,5 Tagen (Bereich 0 – 1363 Tage) einen auffälligen MRT-Befund, am häufigsten eine Hirnatrophie (74,2 %), die überwiegend global (58 %), im Median bereits ab dem 20. Tag (Bereich 9 – 1490 Tage) sichtbar und häufig progredient war (38,7 %). Die zweithäufigste MRT-Auffälligkeit waren T2/FLAIR-Veränderungen (64,5 %), die häufig im Hippocampus auftraten (45,2 %). Die explorative Datenanalyse ergab eine nominelle Signifikanz zwischen allen MRT-Auffälligkeiten zusammen betrachtet und schlechtem Outcome (P = 0,049) sowie zwischen einer globalen Hirnatrophie und Koma-Therapie (P = 0,024). Bei 4 Kindern (12,9 %) war das Outcome trotz Hirnatrophie nicht schlecht. Davon hatten zwei Kinder eine Koma-Therapie.

Schlussfolgerungen: Im Gegensatz zum einheitlichen klinischen Verlauf variieren die MRT-Befunde, die initial trotz refraktärem Status epilepticus überwiegend normal sind, sich dann aber rasch verändern und häufig sogar noch fortschreiten. Am häufigsten tritt eine globale Hirnatrophie nach einer Koma-Therapie auf, wobei der kausale Zusammenhang unklar ist, so dass in einer weiteren Studie deren Häufigkeiten vorrangig verglichen werden sollten.

102

Muscle ultrasound in idiopathic Parkinson's disease with deep brain stimulation: Rigidity can be quantified by shear wave elastography.

Julia Oppold¹, Alexander Grimm¹, Mohammad Hormozi², Maria-Sophie Breu¹, Nicholas A Del Grosso³, Philipp Klocke², Daniel Weiß², Justus Marquetand¹

¹Department für Epileptologie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland;

²Department für neurodegenerative Erkrankungen, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ³MEG-Zentrum, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Background, questions, goal: Rigidity is a cardinal symptom of Parkinson's disease (PD) and is evaluated subjectively by clinicians. By default, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) is used, which varies even among experienced examiners. Remedy could be shear wave elastography (SWE): Here, tissue elasticity (simply speaking, stiffness) can be estimated non-invasively using an ultrasound device.

Since rigidity is basically an increased stiffness of the muscles, it seems reasonable to investigate whether the increased muscle rigidity in PD can be objectified using SWE of the muscles.

Methods: Consequently, we performed a proof-of-principle study in 10 PD patients and 10 healthy controls; half of PD patients were treated invasively with deep brain stimulation (DBS) and the other half conservatively with levodopa. Patients were seated comfortably in a chair and shear wave velocity (SWV) was measured bilaterally at the biceps brachii muscle and flexor digitorum profundus muscle in rest and passive stretch in 5-minute-intervals longitudinally over a total period of 80 minutes.

During this 80-minutes (i. e., 15 measurement time points), also UPDRS-III was evaluated, and rigidity was in- or decreased by turning the DBS on and off as well as administering levodopa.



Results: At group level, the overall SWE of the four examined muscles correlated only poorly with the UPDRS-III ($r=0.1$, $p<0.001$), but a specific analysis of individual muscles (e. g. right biceps brachii in passive stretch) showed a significant correlation ($r=0.65$, $p<0.001$), that the more pronounced the rigidity, the higher the SWE. On the individual level (i. e., single patient) occasionally, this correlation could rise up to $r=0.81$ ($p<0.001$) in left biceps brachii during passive stretch.

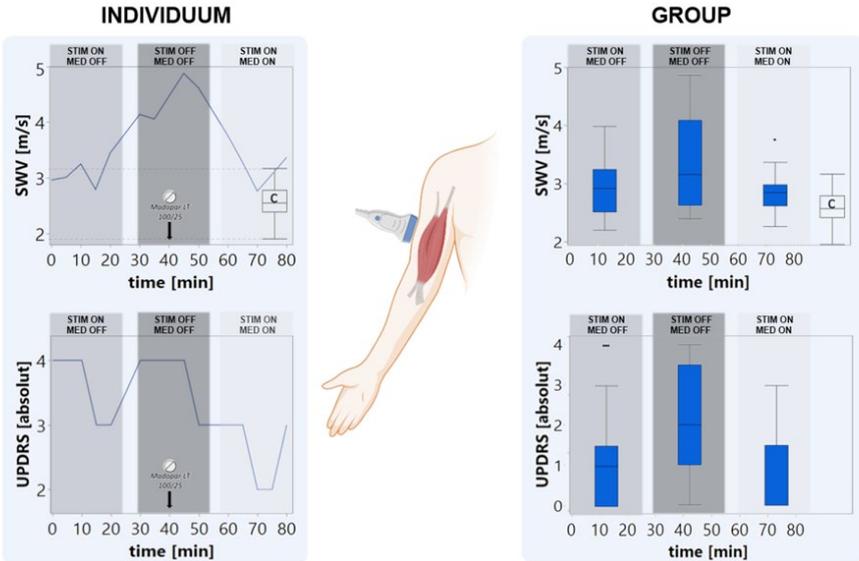


Figure 1. Shear wave velocity (SWV) and UPDRS in the biceps brachii muscle in passive stretch in DBS patients. SWV and UPDRS-III were measured in 5-minute-intervals longitudinally over a total period of 80 minutes. Deep brain stimulator (DBS) was turned on and off (DBS ON/OFF). Regular levodopa intake was timed to the 40th minute of measurement to include the therapeutic effect of levodopa (MED ON/OFF). It becomes evident that SWV and UPDRS rise and fall with various therapeutic conditions and correlate positively. Left: Individual measurements of one patient with DBS. Boxplot with healthy control subjects (c). Under the therapeutic condition STIM OFF/MED OFF, SWV rises with increasing stiffness, and both fall under MED ON/MED OFF. Right: Group comparisons show the same trend, but also highlights the variability of the measurements.

Conclusions: We demonstrate that muscle ultrasound SWE - as a proof-of-principle - might be potentially a promising, non-invasive tool for the quantitative assessment of rigidity in PD (with and without DBS). Further studies with a standardized measurement setup including additional modalities (e. g., accelerometer, surface EMG) and including a more distinct selected patient group are needed to investigate whether muscle SWE is a valid and reliable tool for objective assessment of rigidity in PD.

Systematische, monozentrische, retrospektive Studie zum Absetzen antiepileptischer Medikation im Rahmen des Video-EEG-Monitorings mit dem Ziel der dauerhaften Therapiebeendigung

Laurien Dhaenens¹, Yvonne G. Weber¹, Stefan Wolking¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Sektion Epileptologie, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Während die Indikation zum Beginn einer antiepileptischen Behandlung häufig klar gestellt werden kann, ist die Frage des Absetzens der Behandlung oftmals schwerer zu beantworten. Die Rationale für eine Beendigung der antiepileptischen Therapie können sehr unterschiedlich sein: Z. B. eine langjährige Anfallsfreiheit, ein möglicherweise selbst-limitierendes Epilepsiesyndrom, ein erfolgreicher epilepsiechirurgischer Eingriff oder die Revision der Diagnose Epilepsie. Die Risiken des Absetzens sind Anfallsrezidive und damit einhergehende Komplikationen: körperliche Verletzungen, Aspirationspneumonien, Herzrhythmusstörungen, Tod der Patienten und Patientinnen (SUDEP), berufsrechtliche und verkehrsmedizinische Konsequenzen bis hin zum sozialen Stigma erneuter Anfälle. Andererseits impliziert die dauerhafte Einnahme einer antiepileptischen Medikation mögliche Neben- und Wechselwirkungen und bei Frauen das zusätzliche Risiko für Fehlbildungen sowie Intelligenzstörungen bei Einnahme während der Schwangerschaft. Dies scheint v. a. dann nicht akzeptabel, wenn eine Behandlung nicht mehr notwendig ist. Das Absetzen und der Zeitpunkt des Absetzens einer antiepileptischen Therapie bedeutet eine individuelle Risikoabschätzung, die zwischen Patienten und Patientinnen und Behandelnden zu treffen ist. Das Absetzen der Medikation im Rahmen eines stationären Video-EEG-Monitorings kann hierbei den Prozess der Risikoabwägung unterstützen.

Ziele und Fragestellung: Die Ziele unserer Studie sind, a) die Gründe für Absetzen der antiepileptischen Medikation systematisch zu erfassen und b) positive und negative Prädiktoren für einen erfolgreichen Absetzversuch zu determinieren.

Methoden: Wir nehmen eine retrospektive Erfassung aller Patienten und Patientinnen vor, die zwischen 11/2019 und 10/2021 in der Sektion Epileptologie, RWTH Uniklinikum, Aachen ein stationäres Video-EEG-Monitoring (VEM) erhielten. Für Patienten und Patientinnen, die einen Absetzversuch erhielten, werden demografische Parameter, Epilepsiediagnose und Anfallsklassifizierung, EEG-Befunde, weitere diagnostische Befunde und die Gründe für das Absetzen erfasst. Es folgt anschließend ein systematischer Vergleich der Patienten und Patientinnen mit erfolgreichem Absetzversuch mit jenen mit gescheitertem Absetzversuch.

Ergebnisse: Die Auswertung ist aktuell noch nicht beendet und wird planmäßig im Oktober 2022 vorliegen. Bisher wurden die Daten eines Jahres ausgewertet: Von 320 behandelten Patienten und Patientinnen wurde in 28 Fällen ein Absetzversuch unternommen. Bei 26 Patienten und Patientinnen bestand der Verdacht auf Nicht-Vorliegen einer Epilepsie. Bei jeweils einem Fall waren die Gründe eines Absetzversuches die langjährige Anfallsfreiheit bzw. ein erfolgreicher epilepsiechirurgischer Eingriff.

Schlussfolgerungen: Wir erhoffen uns mit den aus dieser Studie erhobenen Parametern eine bessere individuelle Risikoabschätzung für Patienten und Patientinnen vornehmen zu können und somit eine sicherere Grundlage für einen Absetzversuch zu ermöglichen.



252

Semiologie und prädiktiver Wert von epileptischen Anfällen zu Beginn von Schlaganfällen

Ji-Won Kim¹, Gereon R. Fink¹, Michael Malter¹

¹Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Ein epileptischer Anfall stellt als „stroke mimic“ eine wichtige Differentialdiagnose des akuten Schlaganfalls dar. Gleichzeitig kann ein epileptischer Anfall auch ein Frühsymptom eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls sein. Insbesondere Anfälle unmittelbar zu Beginn (AzB) stellen eine diagnostische Herausforderung dar.

Ziele: Wir untersuchten (a), welche Semiologie AzB haben und (b), ob sie prädiktiv für das stationäre Behandlungsergebnis sind.

Methoden: Wir identifizierten alle Patienten und Patientinnen aus dem lokalen Schlaganfallregister, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2020 in der Uniklinik Köln mit einem akuten Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) und einem AzB stationär behandelt wurden.

Ergebnisse: Ein AzB fand sich bei 54/2311 Patienten und Patientinnen (2,3 %). Semiologisch fanden sich am häufigsten bilateral tonisch-klonische Anfälle (N = 23, 42,6 %). Fokale nicht bewusst erlebte Anfälle kamen an zweiter Stelle (N = 16, 29,6 %), gefolgt von fokalen bewusst erlebten Anfällen (N = 13, 24,1 %).

Zwei Anfälle konnten semiologisch nicht zugeordnet werden (3,7 %). Patienten und Patientinnen mit AzB hatten im Vergleich zur Gesamtpopulation des Schlaganfallregisters häufiger einen hämorrhagischen Schlaganfall (28 % vs. 14 %, p = 0.008, chi-quadrat).

Dreizehn Patienten und Patientinnen mit AzB (24 %) verstarben während des stationären Aufenthalts, wohingegen die Letalität im lokalen Schlaganfallregister im selben Zeitraum nur 10 % (221/2258 Patienten und Patientinnen) betrug (p = 0.002, chi-quadrat).

Schlussfolgerungen: AzB sind selten bei akuten Schlaganfällen. Die Semiologie von AzB ist vielgestaltig. AzB sind prädiktiv für eine hämorrhagische Schlaganfallursache und ein ungünstiges Therapieergebnis mit letalem Verlauf.

255

Charakterisierung neuer Epilepsie-Gene im Modellorganismus *Drosophila melanogaster*

Florian P. Fischer¹, Robin Karge¹, Aaron Voigt^{2,3}, Henner Koch¹, Stefan Wolking¹, Yvonne G. Weber¹

¹Universität RWTH Aachen, Sektion Epileptologie, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Universität RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ³Jülich Aachen Research Alliance (JARA), Translational Brain Medicine Institute II, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Genetische Epilepsiesyndrome zeigen häufig eine phänotypische und genotypische Heterogenität, sodass die Pathogenität einer identifizierten Genvariante oftmals nicht sicher beurteilt werden kann. Daher kommen Modellorganismen zur Untersuchung der funktionellen Auswirkungen solcher Genvarianten eine besondere Bedeutung zu. Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* ist bereits als Modell für verschiedene Epilepsiesyndrome (z. B. *SCN1A*-assoziierte Epilepsien) etabliert. Ihre Vorteile liegen insbesondere in ihrer kurzen Generationenfolge, der großen Anzahl an Nachkommen sowie der Verfügbarkeit zahlreicher genetischer Werkzeuge (z. B. das GAL4/UAS-System). Daher stellt die Fliege einen idealen Modellorganismus zur Erforschung genetischer Epilepsiesyndrome dar.

Ziele: Das Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung von neu identifizierten Genen und deren Varianten bei der Pathogenese von Epilepsien unter Verwendung des Modellorganismus *Drosophila melanogaster* näher zu untersuchen.

Methoden: Zunächst werden gewebespezifische Knockdown-Modelle mithilfe des GAL4/UAS-Systems generiert und auf einen epileptischen Phänotyp durch Verwendung verhaltensbiologischer und elektrophysiologischer Methoden untersucht. In einem nächsten Schritt werden individuelle, im Menschen auftretende Varianten über Knock-in-Methoden, wie z. B. CRISPR-Cas9, in die Fliege eingebracht und auf ihre Pathogenität untersucht. Darüber hinaus werden bildgebende Methoden (CaMPARI) zur Anwendung kommen, um neuronale Netzwerke, die während eines Anfalls aktiv waren, zu identifizieren und zu lokalisieren.

Ergebnisse: Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigen die Reproduzierbarkeit der verhaltensbiologischen Untersuchungen von bereits bekannten genetischen Varianten. Zudem konnten wir bereits einen hitzesensitiven Phänotyp bei panneuro-naler Herabregulation des AP-2 μ -Gens aufzeigen (orthologes Gen zu AP2M1 beim Menschen). Aktuell erfolgt die Etablie-rung der elektrophysiologischen Methoden sowie die Generierung weiterer Knockdown-Modelle.

Schlussfolgerungen: *Drosophila melanogaster* ist ein geeignetes und kostengünstiges Modell für die Beurteilung der Pathogenität von bislang unbekanntem Genvarianten. Darüber hinaus bietet das Modell die Möglichkeit, das individuelle Ansprechen auf verschiedene antiepileptische Substanzen, z. B. im Rahmen von Hochdurchsatz-Screenings, zu untersuchen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können nicht nur der Entschlüsselung der zugrunde liegenden Pathomecha-nismen dienen, sondern auch zur Entwicklung neuer präzisionsmedizinischer Therapieverfahren beitragen.

320

Evaluation von Langzeitfolgen epileptischer Anfälle mittels optischer Kohärenztomographie

Luisa Delazer¹, Livia Stauner¹, Han Bao², Michael Lauseker², Joachim Havla³, Soheyl Noachtar¹, Elisabeth Kaufmann¹

¹Ludwig Maximilians Universität München, Neurologische Klinik Großhadern, Epilepsie Zentrum, München, Deutschland;

²Ludwig Maximilians Universität München, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland; ³Ludwig Maximilians Universität München, Institut für klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland

Hintergrund: Das wiederholte Auftreten epileptischer Anfälle, insbesondere generalisiert konvulsiver Anfälle, führt langfristig vermutlich zu einer Schädigung des Gehirns im Sinne einer Neurodegeneration. Entsprechend konnte mittels kernspintomographischen (cMRT) Untersuchungen bei Patienten und Patientinnen mit Epilepsie über den Krankheitsverlauf hinweg eine pathologische kortikale Atrophie nachgewiesen werden. Bildgebende Untersuchungen sind jedoch zeit- und rechenintensiv und weisen eine begrenzte Sensitivität für Veränderungen im kurzfristigen Intervall auf.

Als nicht-invasive und ressourcenschonende Methode zur Erfassung retinaler neuroaxonaler Degeneration als Marker neurodegenerativer Prozesse etablierte sich in den letzten Jahren die optische Kohärenztomographie (OCT).

Ziele: Etablierung des OCTs als Marker retinaler neuroaxonaler Degeneration bei Patienten und Patientinnen mit Epilepsie.

Fragestellung: Weisen Patienten und Patientinnen mit Epilepsie im Vergleich zur gesunden Kontrollprobanden eine retinale axonale Degeneration auf und spiegelt das Ausmaß der retinalen Atrophie die Krankheitsschwere wider?

Methoden: In einer prospektiven Querschnittstudie wurde die pRNFL Dicke von 98 Epilepsiepatienten und -Patientinnen und 85 gesunden Probanden (Alter 18-55 Jahre) mittels OCT untersucht. Die Epilepsie- und Kontroll-Probanden wiesen eine vergleichbare Alters- (33.7 \pm 10.6 Jahre vs. 31.2 \pm 9.0 Jahre, p=0.09) und Geschlechtsverteilung (w:m: 57:41 vs. 49:41; p=0.53) auf. Ausgeschlossen waren Personen mit ophthalmologischen oder anderen neurologischen Erkrankungen, die einen Einfluss auf die OCT-Messungen zeigen könnten.

Neben einem Gruppenvergleich erfolgte eine lineare Regression mit schrittweiser Rückwärtsselektion zur Identifikation relevanter Einflussfaktoren auf die RNFL Dicke.



Ergebnisse: Im Gruppenvergleich zeigte sich bei den Patienten und Patientinnen mit Epilepsie eine signifikant reduzierte pRNFL Dicke ($97.30 \pm 8.97 \mu\text{m}$ vs. $101.54 \pm 6.91 \mu\text{m}$; $p=0.001$). Dabei wurde nur Patienten und Patientinnen, die zumindest einen generalisiert konvulsiven Anfall in ihrem Leben erlitten hatten ($n=79$), ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe beobachtet ($96.68 \pm 9.62 \mu\text{m}$ vs. $101.54 \pm 6.91 \mu\text{m}$, $p<0.001$), nicht hingegen für Patienten und Patientinnen ohne generalisiert konvulsive Anfälle ($n=19$) - trotz vergleichbarer Krankheitsdauer und Anzahl eingenommener Medikamente. Signifikanten Einfluss auf die retinale Nervenfaserschicht nahmen im finalen Modell neben Alter und Geschlecht die Anzahl der Anfälle im ereignisreichsten Jahr sowie die Anzahl der eingenommenen Anfallsmedikamente. Dabei waren die retinalen Nervenfaserschichten um so dünner, je mehr Anfallsmedikamente zum Untersuchungszeitpunkt eingenommen wurden.

Schlussfolgerungen: OCT eignet sich als Marker retinaler neuroaxonaler Degeneration bei Patienten und Patientinnen mit Epilepsie. Epilepsie-Patienten und -Patientinnen weisen eine retinale Atrophie auf, wobei das Ausmaß der retinalen Atrophie die Krankheitsschwere reflektiert.

339

Wirkung von Cannabidiol (CBD) als Zusatztherapie auf die Anfallshäufigkeit und anfallsfreie Intervalle bei Patienten und Patientinnen mit Anfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose: Post-hoc-Analyse zur Phase-III-Studie GWPCARE6

Elizabeta A Thiele¹, E Martina Bebin², Finbar J O'callaghan³, Steven P Sparagana⁴, Floor E Jansen⁵, Ashley Schreiber⁶, Farhad Sahebkar⁷

¹Massachusetts General Hospital, Boston, United States; ²University of Alabama School of Medicine, Birmingham, United States; ³UCL Institute of Child Health, London, United Kingdom; ⁴Scottish Rite for Children and the University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States; ⁵Brain Center University Medical Center, Utrecht, Netherlands; ⁶Jazz Pharmaceuticals, Cambridge, United Kingdom; ⁷Jazz Pharmaceuticals, Carlsbad, United States

Hintergrund: In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (GWPCARE6; NCT02544763) wurde die Wirksamkeit von Cannabidiol (CBD) als Zusatztherapie bei TSC-assoziierten epileptischen Anfällen mit einem zufriedenstellenden Sicherheitsprofil nachgewiesen.

Ziele: In dieser Post-hoc-Analyse der Daten aus der GWPCARE6 Studie wurde die Reduktion der Anfallsfrequenz von Patienten und Patientinnen mit TSC unter CBD sowie Placebo bestimmt. Ziel dieser Analyse war es, den Anteil der Patienten und Patientinnen mit TSC zu eruieren, die fortlaufend alle Schwellenwerte der Responderaten bezüglich Anfallsreduktion sowie die längsten anfallsfreien Intervalle erreichten.

Methoden: Die Teilnehmenden erhielten 16 Wochen lang ein hochreines CBD-Arzneimittel (Epidyolex®, 100 mg/ ml Lösung zum Einnehmen) auf pflanzlicher Basis in einer Dosis von 25 mg/ kg/ Tag (CBD25) oder 50 mg/ kg/ Tag bzw. ein entsprechendes Placebo. Die Wirksamkeit von CBD25 ($n=75$) im Vergleich zu Placebo ($n=76$) wurde anhand der prozentualen Reduktion der TSC-assoziierten Anfallsfrequenzen in Bezug auf die Baseline sowie den längsten anfallsfreien Intervallen evaluiert.

Ergebnisse: Während der vierwöchigen Baselineperiode lag die mediane (Q1, Q3) TSC-assoziierte Anfallshäufigkeit unter CBD25 bei 56 (21, 101) bzw. 54 (26, 102) unter Placebo; der Mittelwert (SD) des längsten anfallsfreien Intervalls lag bei 3 (3) Tagen im CBD25-Arm bzw. 2 (2) Tagen in der Placebogruppe. CBD bewirkte eine signifikant stärkere Reduktion der TSC-assoziierten Anfälle im Vergleich zu Placebo (Behandlungsverhältnis [95 % KI] 0,699 [0,567–0,861]; $p=0,0009$).

Die Responderaten mit einer Anfallsreduktion um ≥ 25 %, ≥ 50 % und ≥ 75 % lagen jeweils bei 68 %, 44 % und 19 % in der CBD25-Gruppe. Im Gegensatz hierzu betrugen dieselben Responderaten in der Placebo-Gruppe jeweils 43 %, 22 % und 0 %. Der Mittelwert (SD) des längsten anfallsfreien Intervalls betrug 11 (17) Tage im CBD25-Arm bzw. 6 (6) Tage unter Placebo.

Im Vergleich der CBD25-Gruppe zur Placebogruppe erreichten prozentual unterschiedlich viele Patienten und Patientinnen anfallsfreie Intervalle von 7, 14, 21 und 28 Tagen. Diese waren wie folgt (CBD25 vs. Placebo) 45 % vs. 33 %, 24 % vs. 14 %, 12 % vs. 0 % und 8 % vs. 0 %.

Die Inzidenz unerwarteter Ereignisse betrug 93% unter CBD25 bzw. 95 % unter Placebo; 8 (11 %) unter CBD25 sowie 2 Patienten und Patientinnen (3 %) unter Placebo brachen die Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung ab. Häufigste Nebenwirkungen sind wie folgt: Diarrhö und Appetitverlust (unter CBD häufiger als unter Placebo). Erhöhte ALT/ AST ($>3 \times$ ULN) traten bei 9 (12 %) Patienten und Patientinnen unter CBD25 und bei keinem der Teilnehmenden unter Placebo auf; 78% dieser Patienten und Patientinnen hatten Valproat als Begleittherapie.

Schlussfolgerungen: CBD war dem Placebo überlegen, senkte die Anfallshäufigkeit und bewirkte längere anfallsfreie Intervalle bei Patienten und Patientinnen mit TSC-bedingten Anfällen.

Finanzierung: GW Research Ltd., jetzt Teil von Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Vorherige präsentation: E.A. Thiele et al. (2021) Effect of Add-on Cannabidiol on Seizure Frequency and Seizure-Free Intervals in Patients With Seizures Associated With Tuberous Sclerosis Complex: GWPCARE6 Post Hoc Analysis. AES 2021 Annual Meeting Abstract Database. AESnet.org

347

Pharmakokinetische Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Cannabidiol (CBD) und Everolimus in einer Phase-I-Studie mit gesunden Freiwilligen

Louise Wray¹, Joris Berwaerts², David Critchley¹, Kerry Hyland¹, Bola Tayo¹

¹Jazz Pharmaceuticals, Cambridge, United Kingdom; ²Jazz Pharmaceuticals, Carlsbad, United States

Hintergrund: Der mTORC1-Inhibitor (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1) Everolimus wird bei Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC) angewendet. Hochgereinigtes Cannabidiol (CBD) ist in der EU und in Großbritannien/Nordirland als Begleittherapie bei Anfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren zugelassen.

Ziele: Frühere Fallberichte und retrospektive Studien weisen auf eine erhöhte Konzentration der mTOR-Inhibitoren im Blut bei gleichzeitiger Verabreichung von CBD hin. In dieser offenen Phase-I-Studie mit festgelegter Abfolge der Intervention wurde die Wirkung von CBD-Mehrfachdosen auf die pharmakokinetischen Parameter (PK-Parameter) von Everolimus bei gesunden Freiwilligen untersucht.

Methoden: Tag 1: Die Teilnehmenden erhielten 5 mg Everolimus (orale Tablette).

Tag 2–8: Auswaschzeitraum. Tag 9–17: Die Teilnehmenden erhielten 12,5 mg/kg BID eines hochgereinigten CBD-Arzneimittels (Epidyolex[®], 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen) auf pflanzlicher Basis.

Tag 13: Die Teilnehmenden erhielten 5 mg Everolimus gleichzeitig mit ihrer CBD-Morgendosis.

Tag 18: Die Teilnehmenden erhielten ihre letzte CBD-Morgendosis. Die PK-Parameter von Everolimus (maximale Konzentration [C_{\max}]; Fläche unter der Kurve von der Verabreichung bis zur letzten Beobachtung [$AUC_{0-\text{last}}$] und bis unendlich [$AUC_{0-\infty}$]; Zeit bis zur maximalen Konzentration [t_{\max}] und terminale Halbwertszeit [$t_{1/2}$]) sowie die Sicherheitsparameter der Teilnehmenden wurden fortlaufend beurteilt.

Ergebnisse: 15 männliche Teilnehmenden mit einem mittleren Alter (Altersbereich) von 28 (20–45) Jahren schlossen die Studie ab. Die Konzentration von Everolimus war bei gleichzeitiger Verabreichung mit CBD im Vergleich zu Everolimus allein erhöht. Das Verhältnis des geometrischen Mittels unter Prüfbedingungen im Vergleich zu Ausgangsbedingungen für C_{\max} 2,5 (90 %-KI 2,1–2,9), $AUC_{0-\text{last}}$ 2,6 (90 %-KI 2,2–2,9) und $AUC_{0-\infty}$ 2,5 (90 %-KI 2,2–2,8) war vergleichbar.

Nach gleichzeitiger Verabreichung mit CBD im Vergleich zu Everolimus allein wurden geringfügige Veränderungen bei t_{\max} und $t_{1/2}$ beobachtet: Mediane Differenz bei t_{\max} 0,8 (90 %-KI 0,0–1,5); Mittelwert von $t_{1/2}$ (Standardabweichung [SD]) 33,2 (\pm 4,2) Stunden im Vergleich zu 40,0 (\pm 5,1) Stunden. Unerwünschte Ereignisse wurden bei 10 Teilnehmende (63 %) berichtet. Alle UE waren nur leicht ausgeprägt und bildeten sich spontan zurück.



Schlussfolgerungen: CBD erhöht die Resorption von Everolimus bei Verabreichung als orale Tablettenformulierung, ohne erkennbaren Einfluss auf die systemische Clearance. Bei gleichzeitiger oraler Gabe von CBD sind Anpassungen der Everolimus-Dosis zu erwägen.

FINANZIERUNG: GW Research Ltd., jetzt Teil von Jazz Pharmaceuticals, Inc.

VORHERIGE PRÄSENTATION: L. Wray et al. (2021) Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction with Coadministration of Cannabidiol (CBD) and Everolimus in a Phase 1 Healthy Volunteer Trial. AES 2021 Annual Meeting Abstract Database. AESnet.org

349

Wirksamkeit und Sicherheit einer Dosisanpassung für Cannabidiol (CBD) bei Patienten und Patientinnen mit Lennox-Gastaut-Syndrom: Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studie GWPCARE3 und der offenen Verlängerungsstudie GWPCARE5

Timothy B Saurer¹, Elaine C Wirrell², Ashley Schreiber³, Robert T Wechsler⁴

¹Jazz Pharmaceuticals, Carlsbad, United States; ²Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Mayo Clinic, Rochester, United States; ³Jazz Pharmaceuticals, Cambridge, United Kingdom; ⁴Idaho Comprehensive Epilepsy Center, Boise, United States

Hintergrund: Cannabidiol (CBD) als Zusatztherapie hat die Sturzanfallshäufigkeit bei Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) in einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie (RCT; GWPCARE3; NCT02224560) mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil signifikant gesenkt. Die Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von CBD wurden in einer offenen Verlängerungsstudie (OLE; GWPCARE5; NCT02224573) mit Patientinnen und Patienten ermittelt, die die RCT abgeschlossen hatten.

Ziele: In dieser Post-hoc-Analyse der Daten aus GWPCARE3 und GWPCARE5 wurde die Wirkung von Dosisanpassungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit von CBD untersucht.

Methoden: In GWPCARE3 erhielten die Patientinnen und Patienten 14 Wochen lang ein hochgereinigtes CBD-Arzneimittel (Epidyolex®, 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen) auf pflanzlicher Basis in einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (CBD10) oder 20 mg/kg/Tag bzw. ein entsprechendes Placebo. Nach abgeschlossener RCT wurden die Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an der OLE eingeladen, in der die CBD-Dosis anfänglich auf 20 mg/kg/Tag titriert und im weiteren Verlauf je nach Ansprechen und Verträglichkeit angepasst wurde (max. 30 mg/kg/Tag).

Die Analysen erstreckten sich auf Patientinnen und Patienten aus der CBD10-Gruppe in GWPCARE3, deren Dosis in der OLE auf eine modale Erhaltungsdosis von $\geq 12,5$ mg/kg/Tag auftitriert wurde. Die wöchentliche mediane prozentuale Veränderung der Sturzanfallshäufigkeit im Vergleich zur Baseline wurde über einen Zeitraum von 96 Wochen untersucht.

Ergebnisse: Das mediane Alter (Altersbereich) der Patientinnen und Patienten lag bei 12 (3–38) Jahren. Am Ende der RCT war die mediane Anzahl der wöchentlichen Anfälle kumulativ um 47 % zurückgegangen. In der OLE wurde ein zusätzlicher Rückgang um 14 % beobachtet, der während der gesamten Studie anhält.

Der Rückgang der Anfallshäufigkeit in der OLE war bei Patientinnen und Patienten (25/43 [58 %]), bei denen die Sturzanfälle in der RCT nicht um ≥ 50 % zurückgegangen war, stärker ausgeprägt als bei Patientinnen und Patienten (18/43 [42 %]) mit einem Rückgang von ≥ 50 %. UE wurden bei 36/43 Patientinnen und Patienten (84 %) in der RCT sowie bei 42/43 Patientinnen und Patienten (98 %) in der OLE berichtet. Häufigste UE: Somnolenz, Appetitverlust und Infektion der oberen Atemwege (je 8/43 Patientinnen und Patienten [19 %]) in der RCT; Konvulsion (22/43 Patientinnen und Patienten [51 %]), Diarrhoe (18/43 [42 %]) und Pyrexie (16/43 [37 %]) in der OLE.

Schlussfolgerungen: Diese Post-hoc-Analyse unterstreicht, welchen Stellenwert die Titrierung der therapeutischen Dosis der einzelnen Patientinnen und Patienten einnimmt, da eine Dosisanpassung den Rückgang der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Patientinnen und Patienten verstärken kann.

Finanzierung: GW Research Ltd., jetzt Teil von Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Vorherige Präsentation: T.B. Saurer et al. (2021) Efficacy and Safety of Cannabidiol (CBD) Dose Adjustment in Patients With Lennox-Gastaut Syndrome (LGS): Post Hoc Analysis of Phase 3 Trial GWPCARE3 and Open-Label Extension (OLE) Trial GWPCARE5. AES 2021 Annual Meeting Abstract Database. AESnet.org

352

DNA methylation signatures provide NEW insights into disease mechanisms of MCD and epilepsy

Mitali Katoch¹, Samir Jabari², Ingmar Blümcke², Andreas von Deimling³, Katja Kobow¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen, Dept. of Neuropathology, Erlangen, Deutschland; ¹Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen, Dept. of Neuropathology, Erlangen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Heidelberg, DKFZ, Dept. of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland

Background: Malformations of cortical development (MCD) comprise a broad spectrum of structural brain lesions and were frequently associated with an early seizure onset. Antiseizure medication is effective in less than 70 % of patients and often has adverse effects. No causative or disease modifying therapy is yet available. DNA methylation signatures in brain tissue obtained from patients with focal epilepsy have been shown specific to and, thus, predictive of the epileptogenic condition and the underlying etiology.

Identifying functional pathways that are targeted by differential DNA methylation will aid in uncovering new insights into disease mechanisms of distinct MCD histopathological entities and epilepsy and provide the basis for the development of new therapeutic strategies.

Methods: We used previously published DNA methylation data (Jabari et al., PMID: 34797422) obtained from a surgical cohort of patients with focal epilepsy and histopathological confirmed MCD, non-MCD with epilepsy (TLE), and non-epilepsy autopsy controls (CTRL). The 32,000 most variable CpGs were selected for functional pathway analysis using GO and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses to infer biological significance and potential mechanisms linking DNA methylation with different malformations and seizure phenotype.

Results: Differential DNA methylation in our epilepsy cohort targeted a broad range of GO biological processes and molecular functions including nervous system development, regulation of nuclear function, and metabolic processes. Analysis of GO cellular compartment terms mapped DNA methylation changes to nuclear, mitochondrial, and cytoplasmic protein functions. More detailed analysis of individual MCD entities disclosed prominent and remarkable mechanistic differences even between genetically and structurally related lesion types (e.g., FCD 2B and TSC).

Outlook: Our data suggest that there are pathology-specific molecular disease pathways in MCD. Understanding the molecular basis of different MCD entities will be key for the development of mechanistically informed and thus new personalized therapeutic strategies.



397

Status epilepticus and treatment with benzodiazepines: Data from a retrospective, multicenter registry

Marie Madlener¹, Felix Kohle¹, Emanuel Bruno², Gereon R. Fink^{1,3}, Volker Limmroth², Lothar Burghaus⁴, Michael P. Malter¹

¹Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland;

²Kliniken der Stadt Köln, Klinik für Neurologie und Palliativmedizin, Köln, Deutschland; ³Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-3), Jülich, Deutschland; ⁴Heilig Geist-Krankenhaus Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Background: Status epilepticus (SE) is a neurological emergency with an annual incidence of 10 to 20 per 100,000 inhabitants in Germany and an overall mortality rate of 20 %¹. While all seizure types can evolve into SE, sufficient treatment evidence exists only for generalized convulsive SE (GCSE). Benzodiazepines (BZD) are the best established first-line treatment here. In clinical practice, however, a relevant proportion of SE patients receive no or underdosed BZD therapy². Reasons therefore are widely unknown.

Aims: To evaluate the extent of and reasons for non-treatment or under-treatment of BZD in the initial phase of SE and its impact on outcome.

Methods: We performed a retrospective analysis of all adult SE patients admitted to the three acute neurological hospitals in Cologne between 03/2019 and 02/2021. In GCSE, the diagnosis was based on the typical clinical manifestation; for non-GCSE, the "Salzburg-EEG-criteria" were used³. Patients were grouped according to whether or not they were initially treated with BZD. Demographics, SE aetiology, treatment, and outcome parameter were compared. We further analysed the BZD-receiving group for sufficient or underdosed BZD use according to current national treatment guidelines⁴. Underdosing was defined as less than the recommended dose for a 50 kg person.

Results: Three-hundred-twenty-eight SE patients were analysed. Only 72 % were initially treated with BZD. Of these, only 21.6 % were sufficiently treated according to current guidelines. SE patients who were not initially treated with BZD were significantly older (70 years vs 61.7 years, p-value <0.001), had less often a known epilepsy (45.2 % vs 71.7 %, p-value <0.001), had a prolonged arrival time to the neurological emergency department (6.8 % vs 23.6 % within 30 min, p-value 0.002) and presented significantly less frequently with a GCSE (21.9 % vs 50.2 %, p-value <0.001). Underdosing of BZD compared to sufficient BZD application resulted in a prolonged ventilation time (211.3 to 72.9 hours, p-value 0.04), without impairment of the functional outcome.

Discussion: SE treatment guidelines for BZD were violated in the majority of patients. Possible explanations for deviations could be uncertainties about whether these recommendations should be applied to all forms of SE as we observed an initial use of antiseizure medication instead of BZD in elderly presenting with a non-convulsive semiology. However, the functional SE outcome of patients without or with underdosed BZD treatment was comparable to patients sufficiently treated with BZD.

References:

1. Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001;42(6):714-8.
2. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol*. 2019;85(3):421-432.
3. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 6:28-9.
4. Rosenow F, Weber J. Status epilepticus im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. 2020; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Praktische Aspekte zur hdEEG Quellenrekonstruktion in der prächirurgischen Diagnostik: Einfluss der Spikeanzahl und semi-automatisierte Spikedetektion

Ev-Christin Heide¹, Daniel van de Velden¹, Niels Focke¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Ein Drittel aller Patienten mit Epilepsie ist pharmakoresistent. Bei 10 bis 50 % dieser Patienten stellt die Epilepsiechirurgie eine wichtige Behandlungsoption mit besseren Ergebnissen bezüglich Anfallsreduktion und Lebensqualität verglichen mit fortgeführter medikamentöser antiepileptischer Therapie dar. High-density EEG (hdEEG) Quellenrekonstruktion wird dabei in nur wenigen Epilepsiezentren zur prä-chirurgischen Diagnostik eingesetzt. Ein Grund dafür ist der große Zeitaufwand für die Ableitung und die visuelle Befundung des hdEEG.

Ziele: Daher ist es das Ziel dieser Arbeit, (a) den Einfluss der Anzahl an Epilepsietypischen Mustern (ETM) und (b) der Verwendung einer automatisierten ETM Detektion auf die Lokalisation und den zeitlichen Aufwand der hdEEG Quellenrekonstruktion zu untersuchen.

Methoden: Dazu wurde das 256-Kanal hdEEG von 22 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie retrospektiv sowohl rein visuell als auch semi-automatisch mit Persyst befundet. Die Befundungszeit und die Menge an detektierten ETM wurden miteinander verglichen. Weiterhin wurde der Effekt der ETM Quantität und der semi-automatisierten ETM Auswahl auf die Lokalisation der hdEEG Quellenrekonstruktion bewertet.

Als primärer Outcome-parameter wurde die Euklidische Distanz zwischen der Resektionszone und dem Maximum der Quellenrekonstruktion verwendet.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Anzahl unterschied sich zwischen den visuell und den semi-automatisch detektierten ETM nicht signifikant (74 ± 56 (SD) visuelle ETM versus 116 ± 115 (SD) semi-automatische ETM). Die mittlere Euklidische Distanz zwischen der Resektionszone und dem Maximum der Quellenrekonstruktion betrug bei den visuell detektierten ETM $25.88 \text{ mm} \pm 31.09 \text{ mm}$ und bei den semi-automatisch detektierten ETM $28.37 \text{ mm} \pm 36.22 \text{ mm}$, ohne signifikanten Unterschied. Die Zeit zur Befundung des gesamten hdEEGs war signifikant kürzer bei einer semi-automatisierten Befundung im Vergleich zu einer rein visuellen Befundung mit einem mittleren Unterschied von $275 \pm 65 \text{ min}$ ($p < 0.0001$), obwohl durchschnittlich $77.12 \% \pm 21.82 \%$ (SD) der visuellen ETM von Persyst identifiziert wurden.

Die minimale Euklidische Distanz der hdEEG Quellenrekonstruktion zur Resektionszone änderte sich bei einer mittleren Anzahl von 31 ± 32 (SD) ETM noch um weniger als 1 mm. Zum intraindividuellen Vergleich wurden alle Patienten mit 30 oder mehr ETM betrachtet ($n = 15$) und die Distanz zwischen der Resektionszone und der hdEEG Quellerekonstruktion mit 30 bzw. 10 randomisiert ausgewählten ETM verglichen. Es zeigte sich eine signifikant kürzere Distanz zur der Quellenrekonstruktion basierend auf 30 ETM verglichen mit der basierend auf 10 ETM ($26.97 \text{ mm} \pm 31.40 \text{ mm}$ versus $31.54 \text{ mm} \pm 28.85 \text{ mm}$, $p = 0.0273$, paired t-Test).

Schlussfolgerungen: Nur eine moderate Anzahl von ca. 30-40 ETM pro ETM Population wurden für akkurate hdEEG Ergebnisse in unserer Kohorte benötigt. Die Zeit zur Durchführung der Quellenrekonstruktion kann durch eine semi-automatisierte ETM Detektion ohne Einfluss auf die Lokalisationspräzision deutlich verkürzt werden, wodurch möglicherweise der Einsatz und die Praktikabilität in der prächirurgischen Diagnostik erhöht werden kann.



570

Blickbewegungsmuster während einer fazialen Emotionserkennungsaufgabe bei Patienten und Patientinnen mit fokaler Epilepsie

Birgitta Metternich¹, Michael Schönenberg², Nina A. Gehler², Kathrin Wagner¹, Maximilian J. Geiger¹, Elisa Schütz¹, Andreas Schulze-Bonhage¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Neurochirurgie, Epileptologie, Freiburg, Deutschland; ²Universität Tübingen, Abteilung für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Blickbewegungsmuster beim Betrachten von Gesichtern sind bei Patienten und Patientinnen mit fokaler Epilepsie bisher kaum erforscht. Aus bisherigen Studien ergeben sich Hinweise darauf, dass bei Patienten und Patientinnen mit bilateralen mesiotemporalen Schädigungen eine defizitäre Emotionserkennung mit abweichenden Blickbewegungsmustern einhergehen könnte.

Ziele: Die aktuelle Studie widmet sich der Frage, ob Patienten und Patientinnen mit fokaler Epilepsie, bei welchen häufig fronto-(mesio-)temporale Netzwerke gestört sind, ebenfalls abweichende Blickbewegungsmuster während der Emotionserkennung zeigen.

Methode: 24 Patienten und Patientinnen mit fokaler Epilepsie (PFE) und eine Gruppe aus 29 gesunden Kontrollprobanden (KG) führten eine Aufgabe zur fazialen Emotionserkennung sowie eine Aufgabe zur Erkennung des Geschlechts der gezeigten Personen durch, während mit Hilfe eines Eye-Trackers die Blickbewegungen aufgezeichnet wurden. Hierzu wurden in den zu betrachtenden Gesichtern Areas of Interest (AOI) festgelegt: die Augenregion und die Mundregion. Neben dem Anteil der korrekt erkannten Emotionen wurden folgende Eye-Tracking-Parameter erhoben: Relative Fixationsdauer (FD)/Fixationsanzahl (FA) in der Mundregion/Augenregion (relativiert an der FD/FA auf dem gesamten Bildschirm).

Ergebnisse: Die PFE wiesen im Vergleich zur KG ein Emotionserkennungsdefizit auf, wohingegen sich die Leistung der beiden Gruppen beim Erkennen des Geschlechts nicht unterschied. Zudem zeigten PFE sowohl in der Aufgabe zur Emotionserkennung als auch der Aufgabe zur Geschlechtererkennung signifikant weniger und kürzere Fixationen in der Mundregion.

Schlussfolgerungen: PFE zeigen aufgabenunabhängig von der KG abweichende Blickbewegungsmuster beim Betrachten von Gesichtern. Behavioral sind PFE nur in der Emotionserkennung beeinträchtigt. Dies lässt darauf schließen, dass PFE für die Emotionserkennung diagnostisch relevante Regionen unvollständig und weniger effizient scannen. Zukünftige Studien sollten die Genese der abweichenden Blickbewegungsmuster erforschen.

Die Bedeutung des Video-EEG-Monitorings zur Erstdiagnose einer Epilepsie - Wie kurz ist zu kurz?

Katharina Timppte¹, Jan Heckelmann¹, Stefan Wolking¹, Yvonne Weber¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie/Sektion Epileptologie, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Das Video-EEG-Monitoring (VEM) gilt als Goldstandard zur differentialdiagnostischen Abklärung bei Verdacht auf das Vorliegen einer Epilepsie. Es gibt jedoch bisher keine einheitlichen Empfehlungen zur Untersuchungsdauer.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob eine 72-stündige Video-EEG-Ableitung einer nur 24-stündigen zur Diagnosefindung überlegen ist.

Methoden: Es erfolgte eine monozentrische, retrospektive Studie mit Einschluss von 149 Patient*innen, die zwischen 01/2017 und 11/2021 ein VEM ≥ 72 Stunden zu differentialdiagnostischen Zwecken erhielten und in der Folge die Erstdiagnose einer Epilepsie erhielten. Wir erfassten hierzu die Dauer bis zum Auftreten der ersten epilepsietypischen EEG-Veränderung i.S. eines epilepsietypischen Potentials (ETP) bzw. eines (sub-)klinischen Anfallsmusters. Wir evaluierten zudem, ob epilepsietypische EEG-Veränderungen bereits im Rahmen des Ruhe-EEGs über 20min nachweisbar waren.

Ergebnisse: Es wurden 149 Patienten und Patientinnen (75 Frauen/74 Männer; Alter \bar{o} 44,2 Jahre) eingeschlossen. 9 (6 %) erhielten die Diagnose einer generalisierten, 119 (79,9 %) einer fokalen Epilepsie. 42/149 (28,1 %) Patienten und Patientinnen zeigten während der Ableitung keine epilepsietypischen Veränderungen.

Die Epilepsiediagnose erfolgte in diesem Fall basierend auf Bildgebungsbefunden, Video-Material oder einer pathognomonischen Anfallssemiologie. 86/149 (57,7 %) Patienten und Patientinnen wiesen epilepsietypische Veränderungen in den ersten 24 Stunden auf. 21/149 (14,1 %) Patienten und Patientinnen zeigten epilepsietypische Veränderungen erst nach 24 Stunden.

Durchschnittlich vergingen 1188,1 Minuten (19,8 Std.; $\pm 35,5$ Std.) bis zum Nachweis der ersten epilepsietypischen Veränderungen. Bei 30 von 149 (20,1 %) Patienten und Patientinnen zeigten sich ETPs bereits im Routine-EEG.

Schlussfolgerungen: Auf Basis unserer Studiendaten trägt das VEM über 72 Stunden bei mehr als 14 % der Patienten und Patientinnen zusätzlich zur Diagnosesicherung bei und erscheint somit der 24-stündigen Ableitung überlegen. Es bestätigt sich in dieser Studie auch die Überlegenheit des VEM gegenüber des Ruhe-EEGs.

Nach ergänzenden Subgruppen-Analysen, insbesondere unter Berücksichtigung etwaiger antiepileptischer Medikation, könnte die Studie zur Bestimmung der optimalen Dauer des VEM, auch unter Berücksichtigung des vermuteten Epilepsiesyndroms, beitragen.



620

Clinical characteristics of patients achieving seizure freedom in a phase 2 trial evaluating adjunctive cenobamate

Christian Brandt¹, Matthias Noack-Rink², Jose M. Serratos³, Vicente Villanueva⁴, Ivan Milanov⁵, Maja Milovanovic⁶, Elena Alvares Baron⁷, Bernhard J. Steinhoff⁸

¹Krankenhaus Mara gGmbH Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld Campus Bielefeld-Bethel, Bielefeld, Deutschland; ²Angelini Pharma Deutschland, München, Deutschland; ³Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain; ⁵Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria; ⁶University of Belgrade, Belgrad, Serbia; ⁷Angelini Pharma España, Madrid, Spain; ⁸University of Freiburg, Freiburg, Deutschland

Background: Cenobamate is an antiseizure medication (ASM) approved in Europe as adjunctive therapy for adults with inadequately controlled focal seizures. This post-hoc analysis examined baseline clinical characteristics of patients who became seizure free with cenobamate treatment during the open label extension (OLE) of Study C017.

Methods: Adults with focal seizures despite treatment with 1-3 concomitant ASMs completed the double-blind treatment period with ≥ 1 year of follow-up. Post-hoc analysis of patients who achieved seizure freedom (zero seizures for ≥ 1 year) examined duration of epilepsy, concomitant ASMs, number of previously failed ASMs, and seizure type reported in these patients.

Results: As of June 2020, 23.2 % (65/280) of participants achieved seizure freedom for ≥ 1 year from the first day of the OLE study. Seizure free patients had a median duration of epilepsy of 24.2 years compared with a median duration of 24.4 years for patients who did not achieve seizure freedom.

Analysis of concomitant ASM grouped by mechanism of action found that 25.5 % of those taking concomitant GABA_A modulators and 23.5 % of those taking GABA_A modulators with benzodiazepines or sodium channel blockers were seizure free for ≥ 1 year. Among patients who experienced secondarily generalized tonic-clonic seizures, focal onset unaware seizures, or focal onset aware seizures at baseline, 27.6 %, 22.3 %, and 17.5 % achieved seizure freedom for ≥ 1 year, respectively.

Conclusions: Nearly a quarter of patients treated with cenobamate experienced total seizure freedom for at least 1 year in the long-term follow-up. This proportion was generally consistent across diverse types of patient characteristics at baseline.

Disclosures: Studies Study C017 (NCT01866111) sponsored by SK Life Science, Inc. (Paramus, NJ, USA) and these analyses were supported by Angelini S.p.a. (Rome, Italy).

Decrease in daily defined dose of antiseizure medications in phase 3 trial of adjunctive cenobamate for focal seizures

Bernhard J. Steinhoff¹, Matthias Noack-Rink², Estevo Santamarina³, Juan Carlos Sanchez Alvares⁴

¹Department for Adults, Kork Epilepsy Center,, Kehl-Kork, Deutschland; ²Angelini Pharma Deutschland, München, Deutschland; ³Department of Neurology, Barcelona, Spain; ⁴Hospital Vithas la Salud, Granada, Spain

Background: An ongoing phase 3 safety study (C021), evaluated adjunctive cenobamate, an antiseizure medication (ASM) approved in Europe for adults with inadequately controlled focal seizures. This post-hoc analysis evaluated changes in concomitant ASM drug load and incidence of adverse events.

Methods: Patient ASM drug load was quantified using World Health Organization defined daily dose (DDD) at baseline and during post-baseline periods up to 30 months. Patients were grouped into 3 categories based on baseline DDD (0-<1, 1-<3, ≥3). Changes in DDD over time and incidence of treatment emergent adverse events (TEAEs) were reported for DDD categories

Results: As of the June 2020 data cutoff (median treatment duration=33.4 months), 1340 patients were included in the post hoc analysis. Overall, the mean (SD) DDD at baseline was 2.86 (1.63) units, with 137 (10 %) patients with DDD 0-<1, 607 (45 %) with DDD 1-<3, and 596 (44 %) with DDD ≥3. At month 30, the overall mean DDD reduction from baseline was 0.61 (1.01) units; in patients with baseline DDD ≥3, the mean DDD reduction was 1.14 (1.28) units.

Patients with lower DDD at baseline had a lower incidence of TEAEs (0-<1: 99/137, 72 %; 1-<3: 506/607, 83 %; ≥3: 542/596, 91 %) and serious TEAEs (0-<1: 3/137, 2 %; 1-<3: 49/607, 8 %; ≥3: 75/596, 13 %) within a year of starting cenobamate. This pattern was observed among patients who experienced a TEAE (0-<1: 107/158, 68 %; 1-<3: 413/582, 71 %; ≥3: 234/314, 75 %) or serious TEAE (0-<1: 8/158, 5 %; 1-<3: 72/582, 12 %; ≥3: 46/314, 15 %) after a year of starting cenobamate.

Conclusion: A reduction in concomitant ASMs DDD in patients with focal epilepsy initiating adjunctive cenobamate was observed, with more than 1 unit reduction in patients with DDD ≥3 at baseline. Patients with lower DDD at baseline had fewer TEAEs and serious TEAEs.

Supported by: Analyses supported by Angelini S.p.a.

Epilepsiechirurgie als Notfalltherapie bei Super refraktärem Status Epilepticus

Katharina Ernst¹, Andrea Szelenyi², Mathias Kunz², Christian Vollmar¹

¹LMU Klinikum, Neurologische Klinik, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Neurochirurgische Klinik, München, Deutschland

Hintergrund: Ein Status epilepticus ist ein neurologischer Notfall der häufig intensivmedizinische Behandlung erfordert. Gelingt es nicht den Status epilepticus mit Medikamenten und auch nicht mit Einleitung einer Anästhesie zu durchbrechen, spricht man von einem super refraktären Status epilepticus (SRSE). Die Mortalität beim SRSE beträgt 30-65 %.

Die Behandlung des SRSE stützt sich vor allem auf Kombinationen antiepileptischer und sedierender Medikamente, nur ausnahmsweise kommen ergänzende Verfahren wie elektrische Stimulation oder Operationen zum Einsatz.

Ziel: Vorstellung einer 62-jährigen Patientin mit SRSE und erfolgreicher akuter epilepsiechirurgischer Behandlung.

Fallbeschreibung: Bei der Patientin lag eine Schussverletzung rechts frontal vor, die notfallmäßig erstversorgt wurde, mit Blutstillung, Entfernung der Projektilfragmente und Rekonstruktion des Kalottendefektes mit Pallacos-Plastik. Die Patientin erholte sich gut und kehrte in die Berufstätigkeit zurück.



Vier Monate später kam es erstmalig zu epileptischen Anfällen sowie kurz darauf zu einem Status epilepticus mit Kloni der linken Körperseite. Eine Behandlung mit Benzodiazepinen und multiplen antiepileptischen Medikamenten war erfolglos und eine intensivmedizinische Behandlung wurde notwendig. In wiederholten EEG Untersuchungen zeigten sich persistierend periodisch lateralisierte epileptiforme Entladungen rechtsseitig. Mehrfache tiefe Anästhesien mit Burst suppression über mehrere Tage blieben erfolglos. Nur unter Dauertherapie mit Ketamin und Midazolam konnten klonische Anfälle unterdrückt werden. Im Verlauf entwickelte sich eine Hemiparese links, nach stärkerer epileptischer Aktivität bis zur Hemiplegie. Die Indiktion zur epilepsiechirurgischen Behandlung wurde gestellt.

Wegen eines kleinen verbliebenen intrakraniellen Metallfragments wurde zunächst eine erstmalige MRT-Diagnostik bei 1,5 Tesla durchgeführt. Nachdem bei fehlenden Artefakten durch den Fremdkörper von nicht ferromagnetischen Material ausgegangen werden konnte, wurde eine erneute MRT bei 3,0 Tesla durchgeführt. Hier zeigte sich ein Substanzdefekt mit angrenzender Gliose rechts frontal, bis an Gyrus präzentralis und den kortikospinalen Trakt reichend. Ferner zeigte sich eine ausgeprägte superfizielle Siderose. Eine Diffusionsbildgebung zur Darstellung des kortikospinalen Traktes wurde ebenfalls akquiriert.

Eine Kontrastverstärkte MR Angiografie diente der Darstellung oberflächlicher Gefäße als anatomische Landmarken. Basierend auf dem Substanzdefekt, den gliotischen Arealen, den Hämosiderin-ablagerungen und der Topographie von motorischen Bahnen und Gefäßen wurde ein individueller Resektionsplan erstellt. In der intraoperativen Kortikographie zeigten sich initial kontinuierlich epilepsietypische Entladungen über der gesamten rechten Hemisphäre. Unter kontinuierlichem Monitoring der motorisch evozierten Potentiale wurden die posterioren Anteile des Gyrus frontalis superior und medius rechts reseziert. Das Gewebe stellte sich intraoperativ verhärtet und gelblich verfärbt dar. Auch Blutablagerungen an der Vorderflanke des Gyrus präzentralis konnten abgetragen werden.

Nach Abschluss der Resektion zeigte die intraoperative Kortikographie keine epilepsietypischen Entladungen mehr. Klinisch wurden im Verlauf keine epileptischen Anfälle mehr beobachtet. In weiteren EEG Untersuchungen zeigten sich noch vereinzelte epilepsietypische Potenziale, jedoch kein Status epilepticus mehr. Im Verlauf wurde die sedierende Medikation reduziert, die Patientin wurde wach und kontaktfähig, es bestand noch eine diskrete Schwäche der linken Körperseite (KG 4/5).

Schlussfolgerung: Epilepsiechirurgie kann eine effiziente Behandlungsmöglichkeit beim SRSE darstellen. In Fällen mit lokalisierter akuter Ätiologie in einer potentiell resektablen Region sollte die Indikation früh gestellt und die Möglichkeit einer Resektion früh geprüft werden.

635

Charakterisierung postiktaler EEG Suppression mittels intrakranieller EEG-Ableitung

Alexandra Muss¹, Michael Lauseker², Luisa Delazer¹, Soheyl Noachtar¹, Elisabeth Kaufmann¹

¹Neurologische Klinik und Poliklinik LMU München, München, Deutschland; ²Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), München, Deutschland

Hintergrund: Patienten und Patientinnen mit Epilepsie weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein bis zu 27-fach erhöhtes Risiko auf, plötzlich zu versterben. Dies ist neben Verletzungen bzw. Unfällen u. a. auf das Risiko eines plötzlichen, unerwarteten Versterbens in zeitlichem Zusammenhang mit einem epileptischen Anfall (sudden unexpected death in epilepsy, kurz SUDEP) zurückzuführen. Elektrophysiologisch wurde eine postiktale generalisierte EEG-Suppression (PGES) als Indikator für ein erhöhtes SUDEP Risiko beschrieben, wobei das SUDEP Risiko mit zunehmender PGES Dauer steigt.

Die bisherigen Studien sind jedoch durch die Selektion bestimmter Epilepsiesyndrome sowie eine geringe Zahl an Anfällen limitiert. Zudem wurden die meisten Studien mittels Oberflächen-EEG-Ableitung durchgeführt, bei der Fälle mit PGES teils nicht detektiert werden können.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, bei Patienten und Patientinnen mit verschiedenen fokalen Epilepsie-Syndromen und invasiver EEG-Ableitung die Bedeutung von klinischen und demographischen Parametern auf das Auftreten und die Dauer der postiktalen EEG-Suppression zu analysieren.

Fragestellung: Prädisponieren bestimmte Epilepsiesyndrome oder demographische Faktoren zu häufigeren und längeren PGES?

Methoden: Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden alle Patienten und Patientinnen >16 Jahre mit pharmakoresistenter unifokaler Epilepsie identifiziert, die nach Januar 2006 im lokalen Epilepsie-Zentrum eine prächirurgische Evaluation mit invasiver EEG-Ableitung (iEEG) durchliefen. Patienten und Patientinnen mit multifokaler Epilepsie, Status epilepticus oder periodisch lateralisierten Entladungen (PLDs) wurden ausgeschlossen, ebenso wie alle subklinischen Anfälle und isolierten Auren. Auftreten und Dauer einer PGES wurden auf Grundlage der iEEG Daten bestimmt.

Eine PGES lag dann vor, wenn innerhalb der ersten 30s nach Anfallsende eine unmittelbare generalisierte EEG-Suppression mit einer Amplitude $<10\mu\text{V}$ auftrat. Bestimmt wurde die PGES Prävalenz sowie die Auftretenswahrscheinlichkeit und Dauer der PGES in Assoziation mit Epilepsiesyndromen, der Anfallssemiologie, dem Vigilanzzustand bei Anfallsbeginn, der Anfallsdauer, Krankheitsdauer, dem Alter und dem Geschlecht. Hierfür wurde ein gemischtes logistisches (für die Auftretenswahrscheinlichkeit) bzw. Poisson-Modell (für die Dauer) mit Vorwärtsselektion mittels AIC angewendet. P-Werte $<0,05$ galten als signifikant.

Ergebnisse: Eine PGES wurde bei 42 von insgesamt 872 (4,81 %) analysierten Anfällen beobachtet. Sie trat ausschließlich nach fokal zu bilateral konvulsiven Anfällen auf, mit einer Frequenz von 32,81 % (42/128). Die Auftretenswahrscheinlichkeit stieg mit der Anfallsdauer ($p<0,001$), männlichem Geschlecht (Odds ratio (OR): 5,0, $p=0,132$) und Anfallsbeginn im Schlaf (OR: 2,7, $p=0,132$). Dabei erhöhte der Anstieg der Anfallsdauer um das 2,7-fache die Odds für das Auftreten einer PGES bei um den Faktor 0,35 ($p<0,001$). Die mittlere Dauer der PGES lag bei $41,50\pm 22,73$ s und war vom Geschlecht und der Dauer der tonischen Phase abhängig. So wiesen Männer bei gleicher Anfallsdauer eine um den Faktor 1,84 längere PGES Dauer auf als Frauen (Poisson Model: $p=0,047$). Eine um das 2,7-fache längere tonische Phase verkürzte die PGES um das 0,6-fache ($p<0,001$). Alle anderen klinischen und demographischen Faktoren scheinen in unserer Studie in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten und der Dauer der PGES zu stehen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unserer Studie belegen erstmals ein geschlechtsspezifisches PGES Risiko sowie einen relevanten Einfluss der Anfallsdauer und Semiologie auf die PGES Dauer. Die identifizierten Parameter tragen zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie von PGES und somit SUDEP bei. Weiterführende Studien sind notwendig, um die neuroanatomischen und funktionellen Grundlagen der geschlechtsspezifische Anfallskontrolle zu ergründen.

777

Anfallssemiologie der Inselregion

Anne Nack¹, Nicholas Fearn¹

¹Klinikum der Universität München, München, Deutschland

Hintergrund: Die Inselregion ist eine stark vernetzte Hirnregion, in der vor allem vegetative, kognitive, sozial-emotionale und sensorische Funktionen lokalisiert sind (1). Die Anfallssemiologie einer Epilepsie der Inselregion variiert typischerweise, je nach Ausbreitung des Anfalls in Temporal- oder Frontallappenstrukturen, weshalb insuläre Epilepsien häufig verkannt werden (2).

Kasuistik: Der 37-jährige Physiker hat somatosensiblen Auren rechts gefolgt von dialeptischen Anfällen seit dem 12. Lebensjahr. Die Aura wird als Kältegefühl an der rechten Flankenregion gefolgt von einem Taubheitsgefühl der rechten Körperhälfte beschrieben. Bei anderen Auren besteht das Gefühl eines angenehmen Rauschzustandes (psychische Aura).

Diagnostik: Im cMRT zeigt sich eine Asymmetrie der Inselregion mit geringer Verplumpung links. Im interiktalen Oberflächen-EEG wurden epilepsietypische Potentiale links mesial temporal aufgezeichnet.



Therapie: Unter einer Anfallsmedikation Valproat, Levetiracetam und Lamotrigin kommt es weiterhin zu ca. 2-3 somatosensiblen/ psychischen Auren gefolgt von dialeptischen Anfällen. Auch unter der Therapie mit Carbamazepin und Oxcarbazepin konnte keine Anfallsfreiheit erreicht werden. Generalisiert konvulsive Anfälle traten seit Beginn einer Anfallsmedikation nicht mehr auf.

Ergebnisse EEG-Video-Monitoring: Bei neun aufgezeichneten Anfällen (somatosensible Aura rechts sowie eine psychische Aura mit Übergang in dialeptische Anfälle) waren Anfallsmuster links temporal, links frontal und nicht lateralisiert frontal-mesial nachweisbar. Im invasiven Video-EEG-Monitoring nach Implantation von 11 linkshemisphärischen Tiefenelektroden wurden sechs psychische Auren mit Übergang in dialeptische Anfälle und eine postiktale Aphasie aufzeichnet, die Anfallsmusters links temporomesial bzw. einmalig in der vorderen Insel zeigten. Ein Anfallsursprung in der hinteren Insel bestand bei drei somatosensiblen Auren rechts mit Übergang in dialeptische Anfälle. Diese drei Anfälle traten jeweils nach Waschen des rechten Arms auf. Ein iktales SPECT (70s nach klinischem Beginn) hierbei zeigte eine Hyperperfusion in der hinteren Insel.

Schlussfolgerungen: Die Inselregion ist dem Oberflächen-EEG kaum zugänglich, weshalb die in die Nachbarregionen projizierten EEG Potentiale insulärer Epilepsien häufig fälschlich als Temporallappen- oder Frontallappenepilepsien eingeordnet werden. Die Anfallssemiologie in diesem Fall weist auf eine insuläre epileptogene Zone. Vegetative Auren (Dyspnoe, Kloßgefühl im Hals, Gänsehaut, Schmerz, Tachykardie) und Triggerfaktoren (Essen, Bewegungen, auditive oder somatosensible Stimuli) sind typisch (3).

Die Diagnostik insulärer Epilepsien erfordert ein multimodales Vorgehen. Das iktales SPECT war in unserem Fall lokalisierend. Die invasive Diagnostik bewies den insulären Anfallsursprung. Die Resektion insulären Kortex ist technisch schwierig und wird unter epilepsiechirurgischen Aspekten selten durchgeführt. Eine epilepsiechirurgische Resektion des insulären Kortex ist bei unserem Patienten geplant und erfolgt durch die Abgrenzung zu eloquentem Kortex mittels elektrischer Stimulation der Tiefenelektroden.

Literatur:

1. Namkung H, Kim SH, Sawa A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends Neurosci.* 2017 Apr;40(4):200-207. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.002. Epub 2017 Mar 15.
2. Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, Kahane P, Lacuey N, Lahtoo SD, Nguyen DK, Wu C, Lado F. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Curr.* 2019 Jan;19(1):11-21. doi: 10.1177/1535759718822847. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30838920; PMCID: PMC6610377.
3. Xiao H, Tran TP, Pétrin M, Boucher O, Mohamed I, Bouthillier A, Nguyen DK. Reflex operculoinular seizures. *Epileptic Disord.* 2016 Mar;18(1):19-25. doi: 10.1684/epd.2016.0801. PMID: 26892245.

Cenobamat: Ergebnisse der add-on Therapie bei den ersten PatientInnen am Epilepsiezentrum Berlin Humboldt-Klinikum

Florian Losch¹, Florian Weißinger¹, Kirsten Kraemer¹, Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt Klinikum Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Cenobamat ist ein neues antikonvulsives Medikament für die add-on-Therapie fokaler Epilepsien mit Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. Cenobamat wurde in der EU im Oktober 2020 innerhalb eines compassionate-use-Programms zugelassen, im April 2021 erfolgte die Marktzulassung. Das Medikament wirkt zum einen durch eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, zum anderen hat es eine nicht Benzodiazepin-kompetitive allosterische Modulations-Funktion am GABA-A-Rezeptor.

Methoden: Wir haben seit Oktober 2020 75 Patienten und Patientinnen mit therapie-schwieriger fokaler Epilepsie zusätzlich mit Cenobamat behandelt. Die Patienten und Patientinnen waren zwischen 19 und 83 Jahre alt (im Durchschnitt 40 Jahre), die Anzahl vor Behandlung mit Cenobamat eingenommener Antikonvulsiva lag zwischen 2 und 10 (im Durchschnitt 7).

Die Anzahl der epileptischen Anfälle schwankte zwischen 1 Anfall/Monat und bis zu 10 Anfällen/Tag. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 1 und 17 Monaten; die vorläufigen Ergebnisse von 51 Patienten und PatientinnenInnen, die mindestens 6 Monate Cenobamat einnahmen, wurden ausgewertet. Die Dosis lag zwischen 50 und 500 mg/d.

Ergebnisse: Bei 30 Patienten und Patientinnen (59 %) konnte eine Anfalls-Reduktion von mindestens 50 % erreicht werden, 19 Patienten und Patientinnen (37 %) davon sind bislang Anfallsfrei. 16 (31 %) Patienten und Patientinnen haben nach 6 Monaten das Medikament aufgrund störender Nebenwirkungen nicht weiter eingenommen (1 ungeplante Schwangerschaft, 1 mal neu aufgetretener Kopfschmerz, 4 mal Stimmungs-verschlechterung bis Depression, 1 mal generalisiertes Exanthem ohne systemische Beteiligung, 1 mal diffuse „Verdauungs-Beschwerden“, 7 mal kognitive Einbußen/Apathie bei vorbekannter körperlicher und geistiger Behinderung). Bei 5 (10 %) Patienten und Patientinnen wurde das Medikament aufgrund fehlender Wirksamkeit wieder abgesetzt.

Schlussfolgerungen: Die add-on-Therapie mit Cenobamat zeigte in unserer Gruppe von 51 Patienten und Patientinnen mit therapie-schwieriger fokaler Epilepsie eine gute Wirksamkeit mit > 50 % Respondern und hoher Anfallsfreiheitsrate bei guter Verträglichkeit. Vier Patienten und Patientinnen entwickelten nach initialer Anfallsfreiheit eine Toleranz mit erneutem Auftreten einzelner Anfälle, der mit einer Dosissteigerung und wiederum Anfallsfreiheit begegnet werden konnte. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Alle Nebenwirkungen waren nach Absetzen von Cenobamat komplett reversibel. In unserer noch kleinen Beobachtungsgruppe ließen sich keine Prädiktoren für gute Wirksamkeit und Verträglichkeit oder günstige Wirkstoffkombinationen identifizieren.



781

Lokalisierende Bedeutung der epileptischen Aura

Nedda Hansel¹, Anne Nack¹, Soheyl Noachtar¹, Elisabeth Kaufmann¹

¹Klinikum der Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: Epileptische Auren sind das erste klinische Symptom eines epileptischen Anfalls und reflektieren die Funktion der Anfallsursprungszone. Somit kommt ihnen wichtige lokalisatorische Bedeutung zu. Häufig können Patienten und Patientinnen ihre Aura nach dem Anfall nicht mehr erinnern, sodass verlässliche syndrombezogene Daten zur Prävalenz der Aura bislang rar sind.

Ziele: Systematische, syndrombezogene Charakterisierung epileptischer Auren basierend auf EEG-Video-Monitoring Daten.

Fragstellung: Wie häufig ist das Auftreten einer Aura bei den verschiedenen Epilepsiesyndromen? Wie gut lokalisierend sind die verschiedenen Aura-Semiologien?

Methoden: In einer retrospektiven unizentrischen Studie wurden die EEG-Video-Daten und Patienten und Patientinnen von 443 Patienten und Patientinnen mit unifokaler Epilepsie analysiert, die im Zeitraum von 2007-2021 eine prächirurgische Evaluation im Epilepsie-Monitoring durchliefen.

Eingeschlossen wurden 288 (65,0 %) Patienten und Patientinnen mit einer Temporallappenepilepsie (TLE), 125 (28,2 %) mit einer Frontallappenepilepsie (FLE), 18 (4,1 %) Patienten und Patientinnen mit einer Occipitallappenepilepsie (OLE) und 12 (2,7 %) Patienten und Patientinnen mit einer Parietallappenepilepsie (PLE).

Alle Patienten und Patientinnen wurden im Anfall systematisch getestet und Aurasymptome dokumentiert. Untersucht wurde die syndromspezifische Häufigkeit des Auftretens verschiedener Aura-Semiologien.

Ergebnisse: Insgesamt bestand bei 76,5 % (339/443) der Patienten und Patientinnen mit unifokaler Epilepsie eine Aura. Die höchste Aura-Prävalenz wurde mit 100 % bei OLE beobachtet, gefolgt von 83,3 % bei PLE, 79,2 % bei TLE, und 66,4 % bei FLE. Am häufigsten wurden epigastrische Auren (138/339 Patienten und Patientinnen, 40,7 %) berichtet, gefolgt von psychischen (109/339, 32,2 %), somatosensiblen (74/339, 21,8 %) und vegetativen (62/339, 18,3 %) Auren. Die beste lokalisierende Bedeutung kam epigastrischen Auren zu, denen in 85,5 % (118/138) eine TLE, in 11,6 % (16/138) eine FLE und in jeweils 1,5 % (2/138) eine PLE oder OLE zugrunde lag.

Ausgenommen der visuellen und cephalen Aura fanden sich alle Aura-Semiologien signifikant häufiger bei TLE als bei extratemporalen Epilepsien, insbesondere gustatorische (9/12; 75,0 %), psychische (80/109; 73,4 %) und olfaktorische (8/11; 72,7 %) Auren. Cephalen Auren lokalisierten in den Frontal- (12/31; 38,7 %) und Temporallappen (15/30; 48,4 %), selten hingegen in den Parietal- (1/31; 3,2 %) oder Occipitallappen (3/31; 9,7 %). Visuelle Auren waren nur in 43,75 % (14/32) occipitalen Ursprungs, gefolgt von 28,1 % (9/32) temporalen Ursprungs.

Schlussfolgerungen: Auren sind bei Dreiviertel aller Patienten und Patientinnen mit unifokaler Epilepsie zu finden und damit wesentlich häufiger als anamnestisch berichtet. Der Aura-Semiologie kommt wertvolle lokalisatorische Bedeutung zu, insbesondere für die Identifikation von Patienten und Patientinnen mit TLE. Ergänzende EEG-Untersuchungen sind notwendig, um Ausbreitungsphänomene von korrekt lokalisierenden Auren abzugrenzen.

Motorische Symptome im Anfall können durch eine vom Patienten applizierte iktale transkranielle fokale Cortex-Stimulation (FCS) verhindert werden: eine Kasuistik

Martin Hirsch¹, Andreas Schulze-Bonhage¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurochirurgie, Epilepsiezentrum der DGfE, Freiburg, Deutschland

Ziel: Neurostimulation kann ZNS-Netzwerke mittels chronischer neuromodulatorischer und akuter Mechanismen beeinflussen. Wir berichten hier den Fall eines Patienten mit Hinweisen für direkte anfallsunterbrechende Effekte einer Patienten-gesteuerten bedarfsweisen fokalen Cortex-Stimulation (FCS) im Rahmen einer klinischen Studie zur Behandlung fokaler pharmakoresistenter Epilepsien.

Methoden: Das innovative System zur FCS („EASEE“) wurde bei einem 44-jährigen Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie implantiert im Rahmen einer laufenden klinischen Studie PIMIDES (Patient-Individualised Modulation and Intervention through Epicranial Stimulation). Eine Laplace-Elektrode wurde über einer im Sulcus gelegenen fokalen kortikalen Dysplasie des rechten präzentralen Kortex implantiert. Zur Baseline, 1 Monat nach Implantation und zum 3-Monats-Follow-Up wurden die Anfallssemiologie, -frequenz und die Effekte der bedarfsweisen Stimulation in einem studienspezifischen Anfallskalender dokumentiert.

Ergebnisse: Zur Baseline erlitt der Patient 125 Anfälle pro Monat. Zur Semiologie gehörten fokale bewusst erlebte sensible Anfälle, die obligat in uni- oder bilaterale tonische/klonische motorische Entäußerungen bei erhaltenem Bewusstsein übergangen. Während der Stimulation nahm die Anfallsfrequenz kontinuierlich ab (Reduktion um 23,2 % nach 3 Monaten im Vergleich zur Baseline). Zusätzlich gab es einen sofortigen Effekt der bedarfsweisen Stimulation: Der Übergang der sensiblen Anfälle in die mit motorischen Symptomen konnte verhindert werden, wodurch auch anfallsbedingte Stürze abnahmen.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall zeigt, dass eine iktale selbst ausgelöste FCS signifikant die Entwicklung der Anfallssemiologie beeinflussen kann. Die Stimulation in der frühen sensiblen Phase des Anfalls konnte motorische Symptome verhindern. Weitere systematische Untersuchungen werden notwendig sein, um zu beurteilen, welche Patienten und Patientinnen besonders von der iktalen Stimulation profitieren können.

Der Aufklärungsbedarf von Frauen mit Epilepsie: persistierende Wissenslücken von 2005 bis 2020

Catrin Mann¹, Edna Zinger¹, Bettina Schmitz², Theodor May³, Felix Rosenow¹, Margarete Pfäfflin³, Juliane Schulz⁴, Katja Menzler⁵, Lisa Langenbruch⁶, Laura Bierhansl⁷, Susanne Knake⁵, Mario Hamacher⁴, Annika Süß¹, Felix von Podewils⁴, Susanne Schubert-Bast¹, Adam Strzelczyk¹

¹Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin, Deutschland;

³Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald, Deutschland;

⁵Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ⁶Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland; ⁷Universität Münster, Münster, Deutschland

Hintergrund: Frauen mit Epilepsie (FME) erleben durch zyklische Hormonschwankungen, sowie Lebensabschnitte mit Kinderwunsch, Schwangerschaften und Stillzeiten sowie hormonelle Umbrüche in den Wechseljahren besondere Situationen mit speziellen Implikationen für die Anfallskontrolle, die Wahl des optimalen Antikonvulsivums und erlebte Nebenwirkungen und Langzeiteffekte. Essentiell für eine gute Patientenberatung und gemeinsame Therapieentscheidungen ist die ausreichende Information und das Verständnis der FME hinsichtlich ihrer Erkrankung und den möglichen



Auswirkungen auf die oben genannten Themen. Bisher haben mehrere nationale wie auch internationale Studien gezeigt, dass das Wissen von Frauen hinsichtlich ihrer Erkrankung ungenügend ist (Bell et al., 2002; Dierking et al., 2018; May et al., 2009; Vazquez et al., 2007).

Ziele: Die Erhebung über Wissen von Frauen über ihre Erkrankung und den bestehenden.

Fragestellung: Hat sich das Krankheitswissen von FME über die letzten 15 Jahre verbessert und welche Wissenslücken bestehen in 2020?

Methoden: Die Umfrage war Teil der multizentrischen Epi2020-Studie der Epilepsie-Zentren Frankfurt am Main, Greifswald, Marburg und Münster. In dieser Studie beantworteten FME einen standardisierten Fragebogen zwischen Oktober 2020 und Dezember 2020. Die soziodemographischen und epilepsiespezifischen Daten der teilnehmenden Frauen wurden analysiert und verglichen mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie, welche 2003-2005 unter FME in Deutschland durchgeführt wurde (May et al,2009). Der Fragebogen beinhaltete 16 Aussagen, welche die Frauen als „richtig“, „falsch“ oder „weiß nicht“ einordnen sollten. Die Anzahl korrekt eingeschätzter Aussagen der einzelnen Frauen wurde zu einem Wissensscore aufsummiert mit möglichen erreichbaren Punktwerten zwischen 0 (keine Aussage korrekt bewertet) und 16 (alle Aussagen korrekt bewertet). Mütter der Kohorte von 2020 wurden zudem gebeten, ihre Sorgen hinsichtlich der Auswirkungen ihrer Erkrankung auf die Kindererziehung auf einer 4-teiligen Likert-Skala zu bewerten.

Ergebnisse: 2020 nahmen 280 Frauen an der Umfrage teil (Durchschnittsalter 39.4 ± 15.6 Jahre, Spanne: 18–82 Jahre), 2005 wurden 365 Frauen eingeschlossen (Durchschnittsalter 36.4 ± 12.6 Jahre, Spanne: 16–75 Jahre). Im durchschnittlich erreichten Wissensscore zeigten sich deutliche, persistierende Wissenslücken ohne signifikante Verbesserungen über die letzten 15 Jahre (2005: Mittelwert: 6,19, Median: 6, SD: 3,39, Spanne: 0–15; 2020: Mittelwert: 6,49, Median: 7, SD: 3,51, Spanne 0–15). Die Wissenslücken waren besonders ausgeprägt bei Frauen mit einem geringeren Bildungsniveau sowie in Frauen über 50 Jahre. Lediglich bei Frauen bis einschließlich 20 Jahren konnte ein signifikant höherer Wissensscore in 2020 verglichen mit 2005 erhoben werden (Abb. 1; Durchschnitt 7,42 vs. 6,5, $p = .036$). Mütter mit Epilepsie ($n = 133$) berichteten zudem von häufigen Sorgen hinsichtlich der Auswirkung ihrer Erkrankung auf die Kindererziehung (Abb. 2).

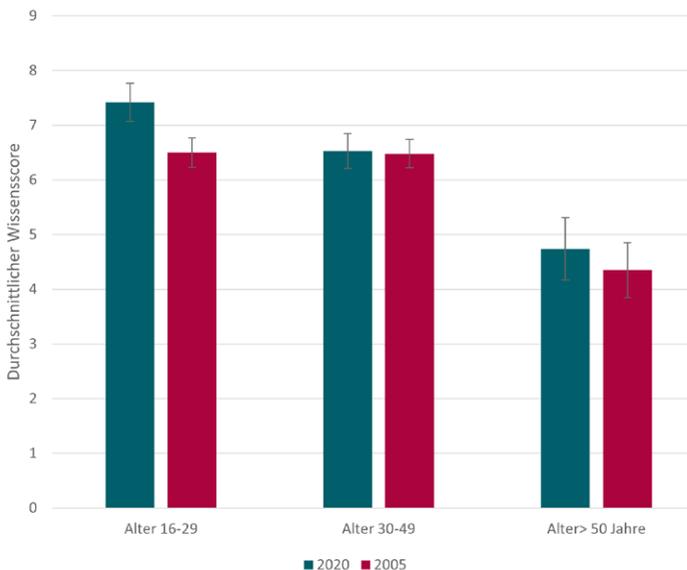


Abbildung 1.

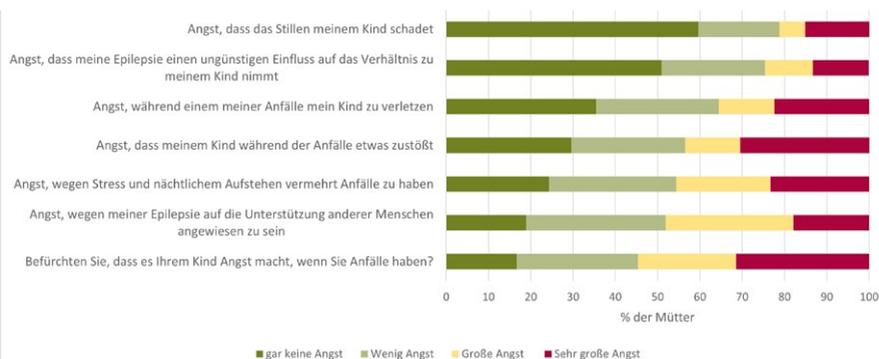


Abbildung 2.

Schlussfolgerungen: Frauen mit Epilepsie zeigen weiterhin große Wissenslücken über ihre Erkrankung und potentielle Auswirkungen auf den Hormonhaushalt, die Knochengesundheit, Schwangerschaft und Stillzeiten. Trotz zunehmender Möglichkeiten der Wissensvermittlung und dem höheren Bewusstsein unter der Ärzteschaft, wie wichtig diese Informationen für eine vertrauensvolle Arzt-Patienten und Patientinnen-Beziehung und gemeinsame Entscheidungsfindungen sind, hat das durchschnittliche Krankheitswissen im Vergleich zu früheren Studien nicht suffizient zugenommen. Es besteht daher weiterhin ein großer Bedarf, die Versorgungsstrukturen hinsichtlich Patientinneninformation und -Schulungen zu verbessern.

964

Charakterisierung von Amygdalavergrößerungen bei Patienten mit mesialen Temporallappenepilepsien mittels MR-Volumetrie

Annika Kirsch¹, Johann Philipp Zöllner¹, Elisabeth Neuhaus¹, Marcus Belke², Susanne Knake², Elke Hattingen², Felix Rosenow¹, Adam Strzelczyk¹

¹Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ²Universitätsklinikum Marburg, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Frauen mit Epilepsie (FME) erleben durch zyklische Hormonschwankungen, sowie Lebensabschnitte mit Kinderwunsch, Schwangerschaften und Stillzeiten sowie hormonelle Umbrüche in den Wechseljahren besondere Situationen mit speziellen Implikationen für die Anfallskontrolle, die Wahl des optimalen Antikonvulsivums und erlebte Nebenwirkungen und Langzeiteffekte. Essentiell für eine gute Patientenberatung und gemeinsame Therapieentscheidungen ist die ausreichende Information und das Verständnis der FME hinsichtlich ihrer Erkrankung und den möglichen Auswirkungen auf die oben genannten Themen. Bisher haben mehrere nationale wie auch internationale Studien gezeigt, dass das Wissen von Frauen hinsichtlich ihrer Erkrankung ungenügend ist (Bell et al., 2002; Dierking et al., 2018; May et al., 2009; Vazquez et al., 2007).

Ziele: Die Erhebung über Wissen von Frauen über ihre Erkrankung und den bestehenden.

Fragestellung: Hat sich das Krankheitswissen von FME über die letzten 15 Jahre verbessert und welche Wissenslücken bestehen in 2020?

Methoden: Die Umfrage war Teil der multizentrischen Epi2020-Studie der Epilepsie-Zentren Frankfurt am Main, Greifswald, Marburg und Münster. In dieser Studie beantworteten FME einen standardisierten Fragebogen zwischen Oktober



2020 und Dezember 2020. Die soziodemographischen und epilepsiespezifischen Daten der teilnehmenden Frauen wurden analysiert und verglichen mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie, welche 2003-2005 unter FME in Deutschland durchgeführt wurde (May et al,2009). Der Fragebogen beinhaltete 16 Aussagen, welche die Frauen als „richtig“, „falsch“ oder „weiß nicht“ einordnen sollten. Die Anzahl korrekt eingeschätzter Aussagen der einzelnen Frauen wurde zu einem Wissensscore aufsummiert mit möglichen erreichbaren Punktwerten zwischen 0 (keine Aussage korrekt bewertet) und 16 (alle Aussagen korrekt bewertet). Mütter der Kohorte von 2020 wurden zudem gebeten, ihre Sorgen hinsichtlich der Auswirkungen ihrer Erkrankung auf die Kindererziehung auf einer 4-teiligen Likert-Skala zu bewerten.

Ergebnisse: 2020 nahmen 280 Frauen an der Umfrage teil (Durchschnittsalter 39.4 ± 15.6 Jahre, Spanne: 18–82 Jahre), 2005 wurden 365 Frauen eingeschlossen (Durchschnittsalter 36.4 ± 12.6 Jahre, Spanne: 16–75 Jahre). Im durchschnittlich erreichten Wissensscore zeigten sich deutliche, persistierende Wissenslücken ohne signifikante Verbesserungen über die letzten 15 Jahre (2005: Mittelwert: 6,19, Median: 6, SD: 3,39, Spanne: 0–15; 2020: Mittelwert: 6,49, Median: 7, SD: 3,51, Spanne 0–15). Die Wissenslücken waren besonders ausgeprägt bei Frauen mit einem geringeren Bildungsniveau sowie in Frauen über 50 Jahre. Lediglich bei Frauen bis einschließlich 20 Jahren konnte ein signifikant höherer Wissensscore in 2020 verglichen mit 2005 erhoben werden (Abb. 1; Durchschnitt $7,42$ vs. $6,5$, $p = .036$). Mütter mit Epilepsie ($n = 133$) berichteten zudem von häufigen Sorgen hinsichtlich der Auswirkung ihrer Erkrankung auf die Kindererziehung (Abb. 2).

Schlussfolgerungen: Frauen mit Epilepsie zeigen weiterhin große Wissenslücken über ihre Erkrankung und potentielle Auswirkungen auf den Hormonhaushalt, die Knochengesundheit, Schwangerschaft und Stillzeiten. Trotz zunehmender Möglichkeiten der Wissensvermittlung und dem höheren Bewusstsein unter der Ärzteschaft, wie wichtig diese Informationen für eine vertrauensvolle Arzt-Patienten und Patientinnen-Beziehung und gemeinsame Entscheidungsfindungen sind, hat das durchschnittliche Krankheitswissen im Vergleich zu früheren Studien nicht suffizient zugenommen. Es besteht daher weiterhin ein großer Bedarf, die Versorgungsstrukturen hinsichtlich Patientinneninformation und –Schulungen zu verbessern.

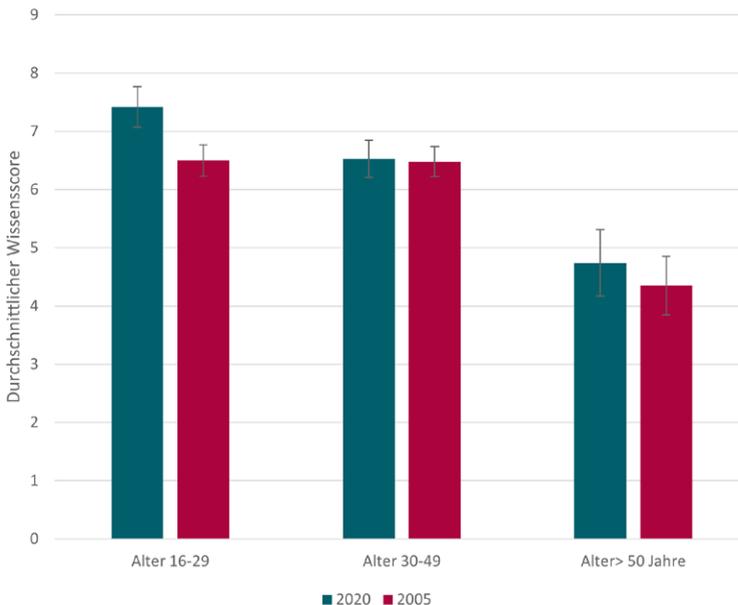


Abbildung 1.

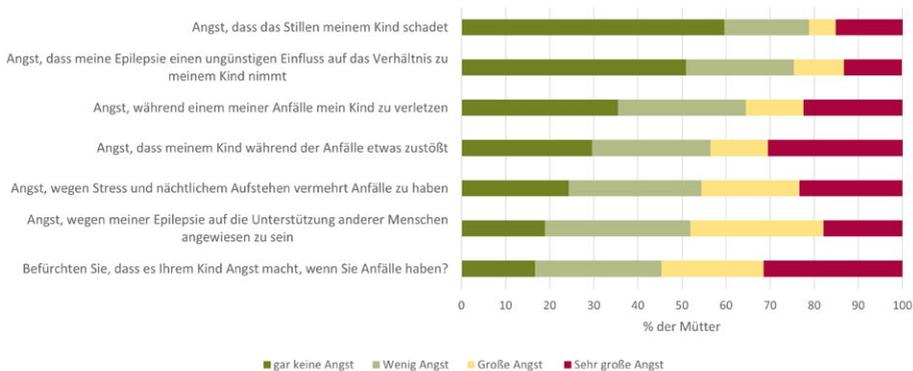


Abbildung 2.

965

Mortalität bei posthypoxischer Enzephalopathie nach kardiopulmonaler Reanimation: Der Stellenwert von repetitiven EEGs, epileptiformen Entladungen, Anfalls- und Statusmustern

Leonore Purwien¹, Adam Strzelczyk¹, Isabelle Beuchat², Susanne Knake³, Kai Siebenbrodt¹, Michael Strüber¹, Felix Rosenow¹, Bernhard Schieffer³, Konstantinos Karatolios³, Laurent M. Willems¹

¹Goethe Universität, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Université de Lausanne, Lausanne, Schweiz; ³Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Die prognostische Einschätzung nach posthypoxischer Enzephalopathie (HE) nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) ist eine Herausforderung in der modernen Versorgung intensivmedizinischer Patienten und Patientinnen. Neben klinischen Befunden, kranialer Bildgebung und evozierten Potentialen hat sich die Elektroenzephalographie (EEG) als prognostisches Instrument etabliert.

Ziele: Das Ziel dieser monozentrischen Studie war es, den potenziellen Nutzen von repetitiven EEGs bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit HE zu untersuchen.

Fragestellung: Haben repetitive EEGs einen Mehrnutzen für die prognostische Einschätzung und welchen Einfluss auf das Outcome haben epileptiforme Entladungen, Anfalls- und Statusmuster?

Methoden: Diese retrospektive Analyse basiert auf Daten einer großen, retrospektiven, monozentrischen Studie zu EEG-Befunden bei Status epilepticus (SE) und Enzephalopathien aus dem Universitätsklinikum Marburg. In einem ersten Schritt wurde analysiert, ob es bestimmte soziodemographische, EEG- oder krankheitsbezogene Aspekte in der Studienpopulation gibt, die zu wiederholten EEG Ableitungen führten. In einem zweiten Schritt wurde die prognostische Aussagekraft von Veränderungen zwischen diesen EEGs in Bezug auf das 12-Monats-Überleben bei Patienten und Patientinnen untersucht, bei denen innerhalb der ersten 14 Tage nach der Reanimation wiederholt EEGs durchgeführt wurden.

Ergebnisse: Wir analysierten 199 Patienten und Patientinnen mit HE, von denen insgesamt 59 (29,6 %) die Einschlusskriterien für diese Analyse von multiplen EEGs erfüllten. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 64,7 Jahre (\pm 11,7 Jahre, Median 65 Jahre, Spanne 36 - 87 Jahre) mit einem Anteil von 39,0 % weiblichen und 61,0 % männlichen Patienten und Patientinnen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Patientinnen mit einem oder mehreren EEGs hinsichtlich des 12-Monats-Überlebens. Auch konnten keine Gründe für oder gegen die Durchfüh-



rung von mehreren EEGs im Hinblick auf krankheitsspezifische oder soziodemografische Aspekte identifiziert werden. Allerdings hatten Patienten und Patientinnen mit sowohl unsicheren, z. B. Burst-Suppression Muster, als auch gutartigen Befunden, z. B. reaktiver und erhaltener Hintergrundaktivität, im ersten EEG eine höhere Chance, während der Akutversorgung mehrfache EEG-Ableitungen zu erhalten im Vergleich zur restlichen Studienpopulation.

Patienten und Patientinnen mit generalisierter EEG Abflachung, einem bekannten malignen Parameter, erhielten hingegen weniger häufig wiederholte EEGs. Das Vorhandensein von epileptiformen Entladungen, Anfalls- und Statusmustern im ersten aufgezeichneten EEG war nicht mit einem erhöhten Anteil an mehrfachen EEG-Aufzeichnungen verbunden ($p = 0,523$, $p = 0,517$). Eine Gesamtverbesserung vom ersten zum zweiten EEG war mit einer signifikant höheren Überlebensrate nach 12 Monaten verbunden, verglichen mit einem gleichbleibenden oder sich verschlechternden EEG.

Der Log-Rank-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Untergruppen in Bezug auf das 12-Monats-Überleben für Burst-Suppressionsmuster ($p = 0,016$), EEG Abflachung ($p < 0,001$), erhaltene Hintergrundaktivität ($p = 0,002$), Reaktivität ($p < 0,001$) und epileptiforme Entladungen ($p = 0,031$), nicht jedoch für Anfalls- und Statusmuster ($p = 0,058$). In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse blieb nur eine anfänglich normale Amplitude mit sekundärem Niedervolt-EEG ein signifikanter Parameter für ein ungünstiges Behandlungsergebnis.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zu einer einzelnen EEG-Aufzeichnung können wiederholte EEGs dazu beitragen, die prognostische Einschätzung von Patienten und Patientinnen mit HE nach CPR zu verbessern.

966

Die Auswirkungen der Einführung diagnosebezogener Fallgruppen auf die Krankenhausverweildauer bei Menschen mit Epilepsie - Eine Zeitreihenanalyse bundesweiter Versorgungsdaten

Elisa Buhleier¹, Adam Strzelczyk^{1,2}, Felix Rosenow², Johann Philipp Zöllner¹, Laurent M. Willems¹

¹Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Uniklinik Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Die Einführung der auf Fallpauschalen (DRG) basierten Abrechnung stationärer Krankenhausleistungen in Deutschland im Jahr 2003 hat die Patientenversorgung nachhaltig verändert.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es, die Veränderung der Dauer und Häufigkeit stationärer Behandlungen bei Patienten und Patientinnen mit Epilepsie zwischen den Jahren 2000 und 2020 zu erfassen.

Fragestellung: Wie hat sich die stationäre Behandlungsdauer bei Menschen mit Epilepsie zwischen 2000 und 2020 entwickelt, und gab es einen Trendwechsel durch die Einführung der Fallpauschalen?

Methoden: Mittels Zeitreihenanalyse wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zu Fallzahlen und Liegedauer von Patienten und Patientinnen mit Epilepsie in Deutschland statistisch auf signifikante Trendänderungen und deren Zeitpunkt untersucht.

Ergebnisse: Die mittlere Fallzahl pro Jahr belief sich zwischen 2000 und 2020 auf 134.982 ± 962 Fälle mit einem Minimum von 122.992 stationären Fällen im Jahr 2000 und einem Maximum von 147.961 Fällen im Jahr 2016. Die Dauer der stationären Aufenthalte lag zwischen 2000 und 2020 bei $7,0$ Tagen $\pm 1,0$ Tag, wobei sich die Liegedauer von einem Maximum im Jahr 2000 von 9,3 Tagen stetig auf ein Minimum von 5,6 Tagen im Jahr 2017 reduzierte und seither bis 2020 konstant bei diesem Wert lag, Abbildung 1. Trotz fehlendem signifikantem Trend auf die mittlere Liegedauer im Allgemeinen konnte ein signifikanter Trendwechsel in Bezug auf den Anteil unterschiedlicher Liegedauern von Patienten und Patientinnen mit einer Tendenz zu vermehrt kürzeren Krankenhausbehandlungen nachgewiesen werden. Alle berechneten Änderungspunkte waren mit der DRG-Einführung zeitlich assoziiert. Für weiterhin überwiegend mittels Tagessätze abgerechnete stationäre Rehabilitationsleistungen ließen sich diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Zudem zeigte sich ein Anstieg spezialisierter epileptologischer stationär erbrachter Leistungen, insbesondere des Video-EEG-Monitorings.

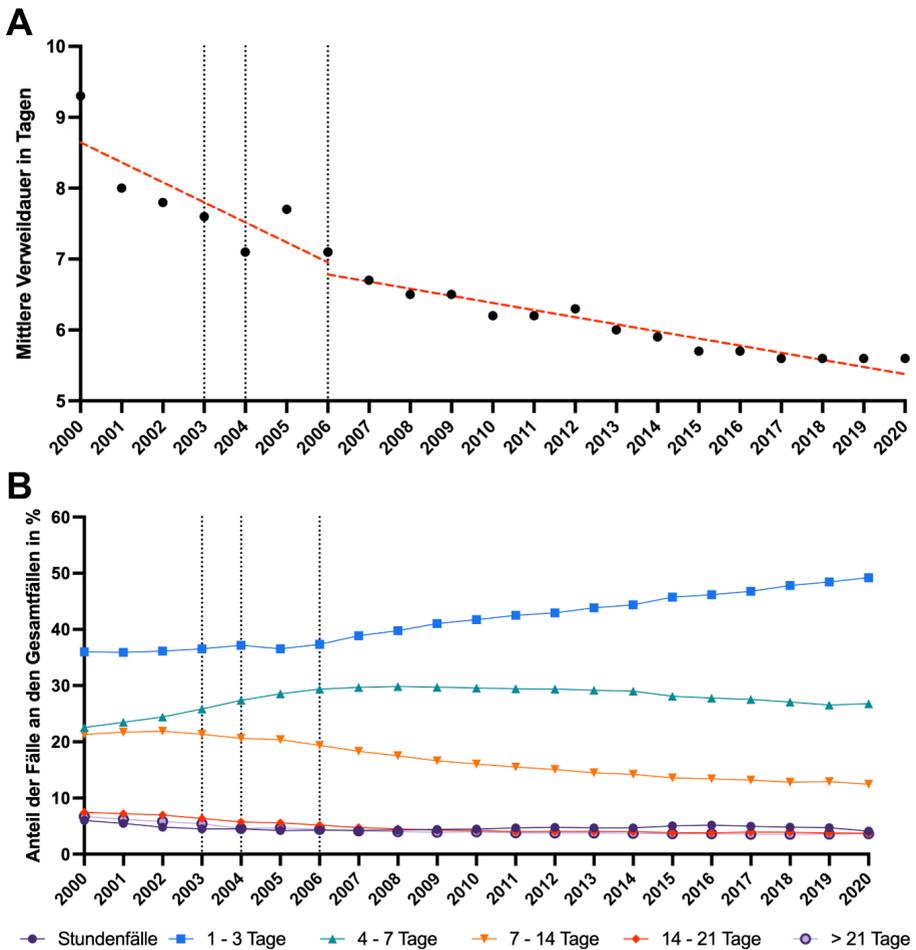


Abbildung 1.

Schlussfolgerungen: Die Einführung der DRG-basierten Abrechnung stationärer Krankenhausfälle hat zu einer nachweisbaren, signifikanten Zunahme von kürzeren sowie einer Abnahme längerer stationärer Behandlungen geführt. Ob und wie fern dies auch zu einer schlechteren Behandlung geführt hat, ist aus den für diese Studie verwendeten Daten nicht abzuleiten, sollte jedoch weitergehend analysiert werden.



967

Geschlechterunterschiede im Hinblick auf Sorgen und Bedenken bezüglich Kinderwunsch und Familienplanung bei Patienten mit Epilepsie

Annika Melissa Süß¹, Adam Strzelczyk¹, Felix von Podewils², Felix Zahnert³, Lisa Langenbruch⁴, Laura Bierhansl⁴, Katja Menzler³, Juliane Schulz², Bernadette Gaida², Felix Rosenow¹, Catrin Mann¹

¹Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald, Deutschland; ³Epilepsiezentrum Hessen und Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ⁴Epilepsiezentrum Münster-Osnabrück, Klinik für Neurologie mit dem Institut für Translationale Neurologie, Westfälische Wilhelms-University, Münster, Deutschland

Hintergrund: Unzureichendes Wissen über Epilepsie führt zu Einschränkungen im alltäglichen Leben, verstärkt Stigmatisierung und beeinträchtigt folglich die Lebensqualität von Menschen mit Epilepsie¹. Auch bezüglich der Familienplanung werden trotz zunehmenden Kenntnisstandes Unsicherheiten berichtet² – bislang jedoch hauptsächlich bei Frauen und selten bei Männern mit Epilepsie.

Ziele: Analyse der Sorgen und Bedenken bezüglich Kinderwunsch und Familienplanung von Frauen und Männern mit Epilepsie und Untersuchung von geschlechterspezifischen Unterschieden.

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie deutscher Epilepsiezentren, in deren Rahmen verschiedene Aspekte der Gesundheitsversorgung von Patienten und Patientinnen mit Epilepsie mittels Fragebögen erhoben wurden, wurden Menschen mit Epilepsie zur Familienplanung befragt. Unter Verwendung einer 4-stufigen Likert-Skala beantworteten sie Fragen zum zukünftigen Kinderwunsch, zu Sorgen und Bedenken um die Gesundheit zukünftiger Kinder, zu Bedenken, sich wegen der Epilepsie für ein Kind zu entscheiden und zum Verständnis vonseiten ihrer Familienmitglieder für ihren Kinderwunsch. Die Daten von Frauen im gebärfähigen Alter und Männern wurden deskriptiv und mittels non-parametrischer Verfahren analysiert.

Ergebnisse: 315 Epilepsiepatienten (193 (61.3 %) weiblich, 122 (38.7 %) männlich) im durchschnittlichen Alter von 30.5 Jahren ($SD = 7.5$, Spanne: 18-45 Jahre) beantworteten Fragen zur Familienplanung. Ungefähr die Hälfte ($n = 165$ (52.4 %): 101 (61.2 %) weiblich, 64 (38.8 %) männlich) gab einen Kinderwunsch an. Sowohl Frauen als auch Männer berichteten häufig über Sorgen oder Bedenken: 61.7 % der Frauen und 48.4 % der Männer gaben an, aufgrund ihrer Epilepsie Bedenken zu haben, sich für ein Kind zu entscheiden ($p = .002$). 72.5 % der Frauen und 58.2 % der Männer gaben an, in gewissem Maße besorgt zu sein, dass ihre Kinder auch an Epilepsie leiden könnten ($p = .006$). Zudem gaben 67.3 % der Frauen und 54.2 % der Männer an, dass sie in gewissem Maße besorgt seien, dass ihre Kinder behindert sein könnten ($p = .003$). Frauen (16.1 % vs. 8.2 % Männer) gaben fast doppelt so häufig an, von Familienangehörigen Unverständnis für ihren Kinderwunsch entgegengebracht zu bekommen ($p = .048$).

Schlussfolgerungen: Obgleich Frauen im gebärfähigen Alter größere Sorgen und Bedenken äußern, berichten auch Männer häufig von Sorgen und Bedenken bezüglich Kinderwunsch und Familienplanung. Daher sollten Ärzte sowohl in der Beratung von Frauen als auch Männern die Sorgen und Bedenken bezüglich Kinderwunsch und Familienplanung gezielt adressieren und Informationen und Unterstützung anbieten – gegebenenfalls unter Einbezug von Familienangehörigen.

Literatur:

1. Tedrus, G., Pereira, R. B., & Zoppi, M. (2018). Epilepsy, stigma, and family. *Epilepsy & behavior: E&B*, 78, 265–268. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.007>
2. Kirkpatrick L, Harrison E, Borrero S, Miller E, Sogawa Y, Stransky OM et al. (2021). Sexual and reproductive health concerns of women with epilepsy beginning in adolescence and young adulthood. *Epilepsy & behavior: E&B*, 125, 108439. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108439>.

Beeinträchtigungen der physischen und psychischen Gesundheit sowie der stationären Krankenversorgung von Erwachsenen mit Epilepsie während der ersten pandemischen COVID-19-Welle in Deutschland

Kimberly Körbel¹, Felix Rosenow¹, Margarita Maltseva¹, Heiko Müller², Juliane Schulz², Panagiota-Eleni Tsalouchidou⁴, Lisa Langenbruch⁵, Stjepana Kovac⁶, Katja Menzler⁴, Mario Hamacher³, Felix von Podewils³, Laurent Willems¹, Catrin Mann¹, Adam Strzelczyk¹

¹Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ²HessenAgentur, Wiesbaden, Deutschland;

³Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald, Deutschland; ⁴Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ⁵Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland; ⁶Universität Münster, Münster, Deutschland

Hintergrund: Um die Ausbreitung von COVID-19 zu bremsen und stationäre Versorgungskapazitäten für das erwartete Patienten- und Patientinnenaufkommen zu schaffen, verabschiedete die Deutsche Bundesregierung ein strenges Lockdown-Protokoll, welches am 16.03.2020 in Kraft trat. Als Konsequenz der Maßnahmen waren Spezialambulanzen sowie die hochspezialisierte stationäre Versorgung unter anderem von Epilepsiepatienten und Patientinnen vielerorts massiv eingeschränkt (Kapsner et al 2021, Willems et al 2020).

Ziele: Evaluation der stationären Versorgungssituation von Epilepsiepatienten und Patientinnen in Hessen sowie der Einfluss der Pandemie und des Lockdowns auf die psychische und physische Gesundheit von Erwachsenen mit Epilepsie.

Fragestellung: Wie änderten sich die stationär als G40.x/G41.x (Epilepsie) kodierten Fallzahlen während der ersten COVID-19-Welle? Wie erlebten Erwachsene mit Epilepsie diese Zeit?

Methoden: Die Umfrage war Teil der multizentrischen Epi2020-Studie der Epilepsie-Zentren Frankfurt am Main, Greifswald, Marburg und Münster (Universal Trial Number: U1111-1252-5331). Neben der Erhebung von soziodemographischen und epilepsie-spezifischen Basisdaten wurden die Patienten und Patientinnen gebeten, ihre generelle Epilepsie-Erkrankung, die psychische und physische Gesundheit während der ersten COVID-19-Welle auf einer 7teiligen Likert-Skala einzuschätzen.

Zudem wurden Probleme hinsichtlich ärztlicher Versorgung, sowie Versorgung mit Medikamenten, Lebensmitteln und Hygieneartikeln auf einer 5teiligen Likert-Skala abgefragt.

Die stationäre Versorgungssituation in Hessen wurde anhand der populations-basierten wöchentlichen Aufnahmezahlen erhoben (ICD-10-Aufnahmediagnosen G40.x und G41.x, Daten zur Verfügung gestellt von der HA Hessen Agentur GmbH) und mittels Zeitreihenanalyse (ITSA) für den Zeitraum zwischen Januar und Juni 2020 und der mittleren Aufnahmezahlen zwischen Januar und Juni in den Jahren 2017 bis 2019 untersucht.

Ergebnisse: 477 Patienten und Patientinnen nahmen an der Studie teil. Die Ergebnisse hinsichtlich der berichteten physischen und psychischen Gesundheit während der ersten COVID-19-Welle sind in Abbildung 1 dargestellt. Eine Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit erlebten 41.6 % (n= 197) der befragten Menschen mit Epilepsie, das körperliche Wohlbefinden war bei 33.5 % (n=159) eingeschränkt.

Frauen erlebten signifikant häufiger eine Verschlechterung der psychischen und körperlichen Situation ($p < 0,001$), ebenso wie Patienten und Patientinnen ohne reguläres Beschäftigungsverhältnis ($p = 0,008$), dahingegen zeigte die Anfallskontrolle keine signifikanten Effekte auf die erlebten Verschlechterungen in Gesundheit und Versorgungssituation.

Über 20 % der befragten Patienten und Patientinnen berichteten Schwierigkeiten in der Erreichbarkeit der ärztlichen Versorgung sowie mit Hygieneartikeln. Die verschlechterte Versorgungssituation ließ sich auch in den deutlich gesunkenen Aufnahmezahlen in 2020 ab Kalenderwoche 12 ($p < 0,001$, Abbildung 2) objektivieren.

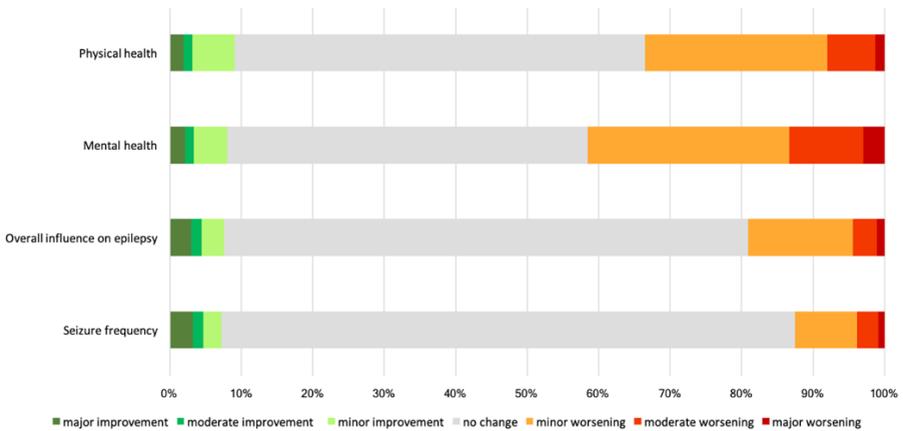


Abbildung 1. Selbsteinschätzung der Epilepsie-Patienten und Patientinnen hinsichtlich Veränderungen der physischen und psychischen Gesundheit während der ersten COVID-19-Welle

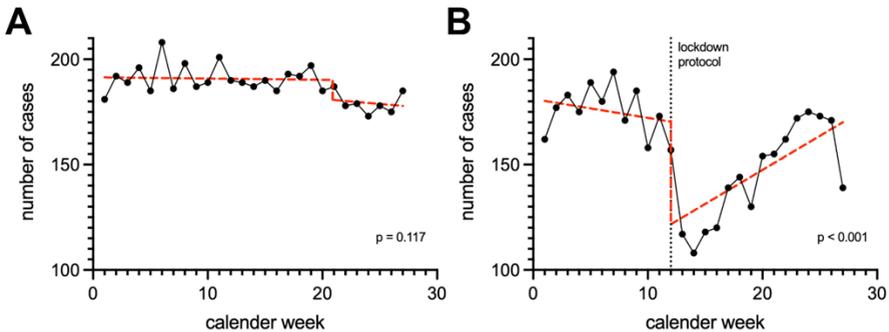


Abbildung 2. Durchschnittliche wöchentliche Aufnahmezahlen mit der Hauptdiagnose Epilepsie in den Jahren 2017-2019 (A) und 2020 (B)

Schlussfolgerungen: Menschen mit Epilepsie erlebten eine deutliche psychische und auch physische Belastung während der ersten pandemischen COVID-19-Welle. Frauen und Menschen ohne reguläre Beschäftigungsverhältnisse berichteten am häufigsten von mentalen Schwierigkeiten. Epilepsiepatienten und Patientinnen sind eine vulnerable Gruppe mit häufigen psychischen Komorbiditäten, sodass die Pandemie weiteren Stress auf diese Patienten- und Patientinnengruppe ausgeübt hat. Die Ergebnisse helfen dabei, in künftigen, möglicherweise ähnlich herausfordernden Zeiten den Blick für die Patienten- und Patientinnengruppen mit chronischen Erkrankungen nicht zu verlieren und die Versorgung der Patienten und Patientinnen möglichst zu verbessern.

Use of health-related apps and telehealth in adults with epilepsy in Germany: A multicentre cohort study

Johann Philipp Zöllner^{1,2}, Anna H. Noda^{1,2}, Jeannie Mccoy^{1,2}, Juliane Schulz³, Panagiota-Eleni Tsalouchidou⁴, Lisa Langenbruch^{5,6}, Stjepana Kovac⁵, Susanne Knake⁴, Felix von Podewils³, Mario Hamacher³, Catrin Mann^{1,2}, Anne-Christine Leyer^{1,2,7}, Natascha van Alphen^{1,2}, Susanne Schubert-Bast^{1,2,7}, Felix Rosenow^{1,2}, Adam Strzelczyk^{1,2}

¹Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt – Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland; ²LOEWE Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Universitätsklinikum Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland;

⁴Epilepsiezentrum Hessen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Marburg – Philipps-Universität, Marburg (Lahn), Deutschland; ⁵Epilepsiezentrum Münster-Osnabrück, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster – Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Deutschland; ⁶Klinikum Osnabrück, Klinik für Neurologie, Osnabrück, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Pädiatrie und Neuropädiatrie, Frankfurt am Main, Deutschland

Background: Telehealth can improve the treatment of chronic disorders, such as epilepsy. Telehealth prevalence and use increased during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. However, familiarity with and use of telehealth and health-related mobile applications (apps) by persons with epilepsy remains unknown.

Objective: This study investigated specific usage patterns and attitudes towards telehealth among persons with epilepsy to elucidate actual usage and potential care gaps in these individuals.

Questions: How do persons with epilepsy in Germany use telehealth and health-related apps? What is their attitude towards telehealth, and what are specific barriers to telehealth adoption in this cohort?

Methods: We investigated telehealth use, demographics, and clinical variables within the multicentre Epi2020 cross-sectional study. Between October and December 2020, adults with epilepsy completed a validated questionnaire, including individual questions regarding knowledge and use of apps and telehealth.

Results: Of 476 included individuals (58.2 % women; mean age 40.2 ± 15.4 years), 41.6 % reported using health-related apps. Health apps were used more frequently (pedometer 32.1 %, exercise app 17.6 %) than medical apps (health insurance 15.1 %, menstrual apps 12.2 %) or apps designed for epilepsy (medication reminders 10.3 %, seizure calendars 4.6 %). Few used seizure detectors (i.e., apps as medical devices 1.9 %) or mobile health devices (fitness bracelet 11.3 %). A majority (60.9 %) had heard the term telehealth, 78.6 % of whom had a positive view.

However, only 28.6 % had a concrete idea of telehealth, and only 16.6 % reported personal experience with telehealth. A majority (55 %) would attend a teleconsultation follow-up, and 41.2 % would in a medical emergency. Data privacy and availability were considered equally important by 50.8 %, 21.8 % considered data privacy more important, and 20.2 % considered data availability more important.

Current health-related app use was independently associated with younger age ($P=0.003$), higher education ($P<0.001$), and subjective COVID-19-related challenges ($P=0.002$). Persistent seizure occurrence (vs seizure freedom ≥ 12 months) did not affect willingness to use teleconsultations on multivariable logistic regression analysis.

Conclusions: Despite positive telehealth views, few persons with epilepsy in Germany are familiar with specific apps or services. Socioeconomic factors influence telehealth use more than baseline epilepsy characteristics. Telehealth education and services should target socioeconomically disadvantaged individuals to reduce the digital care gap.



970

Schlafqualität, Angst- und Depressionssymptome bei Pflegenden von Patient*innen mit Dravet Syndrom

Margarita Maltseva¹, Susanne Schubert-Bast¹, Johann Philipp Zöllner¹, Thomas Bast², Thomas Mayer³, Sarah von Spiczak⁴, Susanne Ruf⁵, Regina Trollmann⁶, Markus Wolff⁷, Frauke Hornemann⁸, Kerstin A. Klotz⁹, Julia Jacobs⁹, Gerhard Kurlmann¹⁰, Bernd A. Neubauer¹¹, Tilman Polster¹², Steffen Syrbe¹³, Astrid Bertsche¹⁴, Ulrich Bettendorf¹⁵, Gerhard Kluger¹⁶, Silke Flege¹⁷, Felix Rosenow¹, Lara Kay¹, Adam Strzelczyk¹

¹Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Epilepsy Center Kork, Kehl-Kork, Kehl-Kork, Deutschland; ³Epilepsy Center Kleinwachau, Dresden-Radeberg, Dresden-Radeberg, Deutschland; ⁴Northern German Epilepsy Centre for Children and Adolescents, Kiel-Raisdorf, Deutschland; ⁵Department of Neuropediatrics, University of Tübingen, Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁶Department of Neuropediatrics, Friedrich-Alexander University, Erlangen, Erlangen, Deutschland; ⁷Center of Pediatric Neurology, Vivantes Hospital Neukoelln, Berlin, Berlin, Deutschland; ⁸Department of Neuropediatrics, Leipzig University Hospital for Children and Adolescents, Leipzig, Deutschland; ⁹Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center – University of Freiburg, Freiburg, Deutschland; ¹⁰St. Bonifatius Hospital, Lingen, Lingen, Deutschland; ¹¹Department of Neuropediatrics, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Deutschland; ¹²Epilepsy Center Bethel, Bielefeld, Bielefeld, Deutschland; ¹³Division of Pediatric Epileptology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹⁴Department of Neuropediatrics, University Hospital for Children and Adolescents, Rostock, Rostock, Deutschland; ¹⁵Neuropediatric Practice, Hirschaid, Hirschaid, Deutschland; ¹⁶Clinic for Neuropediatrics and Neurorehabilitation, Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schoen Clinic Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ¹⁷Dravet e.V., Markleeberg, Deutschland

Hintergrund: Das Dravet Syndrom ist eine epileptische Entwicklungsenzephalopathie und gehört zu den seltenen Epilepsiesyndromen. Es ist gekennzeichnet durch häufige, therapierefraktäre epileptische Anfälle sowie durch Einschränkungen der Kognition, der Motorik sowie der neurologischen und psychomotorischen Entwicklung. In 85 % der Diagnosen ist eine *SCN1A*-Mutation vorhanden. Das Risiko für Dravet Patienten und Patientinnen an einem plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsiepatienten und Epilepsiepatientinnen (engl. SUDEP) zu versterben ist im Vergleich zu Epilepsiepatienten und Epilepsiepatientinnen im Allgemeinen erhöht. Die Mehrheit der Eltern verwendet eine Überwachung mittels elektronischer Geräte während der Schlafphasen.

Ziel: Ziel dieser prospektiven, deutschlandweiten multizentrischen Studie war es die Einschränkungen der Schlafqualität der Betreuenden, die Auswirkung auf deren psychische Gesundheit, die Wechselwirkungen sowie die Abhängigkeit der Belastung durch die Pflege zu erfassen.

Fragestellungen: Wie ist die Schlafqualität der Pflegenden von Patienten und Patientinnen mit Dravet Syndrom? Was sind die wesentlichen Faktoren, die die Schlafqualität von Pflegenden von Patienten und Patientinnen mit Dravet Syndrom beeinflussen? Welchen Einfluss haben Caregiver Burden, Angst und Depressionssymptome auf die Schlafqualität der Pflegenden von Patienten und Patientinnen mit Dravet Syndrom?

Methoden: Diese Studie ist eine multizentrische, prospektive Querschnittsuntersuchung und schloss Patienten und Patientinnen mit Dravet Syndrom und deren Eltern bzw. pflegende Angehörige aus ganz Deutschland mit ein. Der Studieneinschluss erfolgte dabei über Epilepsiezentren sowie spezialisierte Neuropädiatern und Neuropädiäterinnen und Neurologen und Neurologinnen sowie über die Selbsthilfegruppe Dravet-Syndrom e.V. Einschlusskriterium war die zuvor gestellte klinische Diagnose eines Dravet Syndroms. Die Datenerhebung erfolgte über einen Fragebogen, welcher den Zeitraum von drei bis zwölf Monaten abfragte und von 108 Pflegenden ausgefüllt wurde. Die prospektive Datenerhebung erfolgte mittels Tagebuch über den Zeitraum von einem Monat, das von 82 Pflegenden ausgefüllt wurde.

Ergebnisse: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Pflegende von Patienten und Patientinnen mit Dravet Syndrom eine stark verminderte Schlafqualität haben (72,2 % mit PSQI \geq 6), die zusätzlich mit Angst- und Depressionssymptomen (46,1 % bzw. 61,8 % auffällige Werte für Depressions- bzw. Angstsymptome) einhergeht. Diese korrelieren wiederum im hohen Maße mit der Pflegebelastung (Angstsymptome $r = 0,639$; $p < 0,001$; Depressionssymptome $r = 0,619$; $p < 0,001$).

Angstsymptome bei den Betreuenden spielen eine maßgebliche Rolle in der Beeinflussung der Schlafqualität ($r = 0,46$; $p = 0,03$), ebenso wie Schlafstörungen der Patienten und Patientinnen ($p = 0,02$). Die Studie belegt, dass es sich beim Dravet Syndrom um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, die nicht nur mit einer refraktären Epilepsie, sondern auch mit zahlreichen Symptomen und Komorbiditäten einhergeht. Diese betreffen nicht nur die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen sondern auch der pflegenden Angehörigen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unterstreichen die hohe Notwendigkeit eines ganzheitlichen Therapieansatzes, nun auch mit Fokus auf Schlafqualität und psychische Gesundheit der Pflegenden. Sie untermauern Notwendigkeit der Entwicklung von wirksamen und effizienten präventiven Maßnahmen gegen Schlafstörungen. Um die Belastung der Pflegenden sowie deren Symptome von Angst und Depressionen zu verringern, müssen Maßnahmen in Betracht gezogen werden, die die soziale Unterstützung nachhaltig verbessern.



Neuroonkologie

65

“Asking the right questions”: Eine explorative Studie zu subjektiven kognitiven Einschränkungen und objektiven kognitiven Testleistungen nach Therapie eines Glioms

Milena Pertz¹, Kathleen Jetschke², Thomas Kowalski¹, Kirsten Schmieder², Uwe Schlegel¹, Dorothea Miller²

¹Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum, Klinik für Neurochirurgie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Patienten und Patientinnen mit Gliomen WHO-Grad II-III können dank multidisziplinärer tumorspezifischer Therapien mehrere Jahre überleben. Die Lebensqualität innerhalb dieser Jahre wird durch viele Faktoren beeinflusst: Neben objektivierbaren neurokognitiven Defiziten kommt es bei diesen oft jüngeren Patienten und Patientinnen häufig zu subjektiven neurokognitiven Einschränkungen. Diese lassen sich jedoch nicht zwingend mit neuropsychometrischen Testungen abbilden, sodass deren zuverlässige Erfassung erforderlich wird.

Ziele: Diese explorative Studie sollte ermitteln, in welchen spezifischen kognitiven Funktionsbereichen Patienten und Patientinnen nach einer tumorspezifischen Therapie subjektive Einschränkungen wahrnehmen und ob diese mit standardisierten neuropsychologischen Testungen erfasst werden.

Methoden: Es wurden 13 Gliompatienten und -Patientinnen (7 männlich, 6 weiblich) ausgewertet, welche im Rahmen der klinischen Versorgung präoperativ und nach der Therapie mit standardisierten neuropsychologischen Tests untersucht wurden. Das Kollektiv umfasste fünf diffuse Astrozytome, drei Oligodendrogliome und ein pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO-Grad II) sowie zwei anaplastische Astrozytome und zwei anaplastische Oligodendrogliome (WHO-Grad III). Die subjektiven kognitiven Beschwerden wurden in Bezug auf Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen sowie Fatigue postoperativ mit standardisierten Fragebögen erfasst und mit Einschätzungen von gesunden Personen aus Validierungsstudien verglichen ($p = .05$). Der Zusammenhang von subjektiven Einschränkungen und neuropsychologischen Testleistungen wurde in der Gesamtkohorte ermittelt ($p_{\text{koriert}} = .01$).

Ergebnisse: In der standardisierten neuropsychologischen Testung wiesen drei Patienten und Patientinnen posttherapeutisch neue Defizite auf. Drei weitere Patienten und Patientinnen zeigten sowohl objektivierbare Leistungsverschlechterungen als auch Leistungsverbesserungen. Bei sechs Patienten und Patientinnen waren die präoperativen Einschränkungen posttherapeutisch weiterhin objektiv nachweisbar, wohingegen ein Patient posttherapeutisch weiterhin uneingeschränkt war.

In den Fragebögen zeigten sich signifikant erhöhte Werte für Fatigue (körperlich $p = .004$, emotional $p = .031$) und Einschränkungen exekutiver Funktionen (kognitiv $p = .017$, emotional $p = .024$). Die subjektiven kognitiven Beschwerden zeigten geringe Zusammenhänge zu den standardisierten neuropsychologischen Testleistungen. Einzig für Aufmerksamkeit (Wortflüssigkeit phonematisch, $p = .002$) und exekutiven Funktionen (phasische Alertness, $p = .007$) ergaben sich signifikante Zusammenhänge zu objektiven Testleistungen.

Schlussfolgerungen: Eine ausschließliche neuropsychologische Untersuchung spiegelt die alltagsrelevanten Einschränkungen der Patienten und Patientinnen höchstwahrscheinlich nicht adäquat wider. Diese Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der geringen Größe der hochselektiven Kohorte als erster explorativer Schritt betrachtet werden. Die Verwendung spezifischer Fragebögen sowie die Berücksichtigung psychosozialer Funktionen könnten zukünftig eine umfassendere Beurteilung relevanter Einschränkungen ermöglichen.

Intrathekale Trastuzumabtherapie einer Meningeosis carcinomatosa bei HER2/neu positivem Adenomkarzinom des Magens

Michaela Butryn^{1,2}, Claudius Bartels³, Christin Campe³, Aiden Haghikia³, Marino Venerito⁴, Verena Keitel⁴, Christian Müller⁴

¹Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung, Magdeburg, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE), Standort Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ³Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Neurologie, Mammakarzinom, Deutschland; ⁴Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die Meningeosis carcinomatosa ist eine seltene Manifestation bei Patienten und Patientinnen mit Magenkarzinom mit insgesamt schlechter Prognose. Die leitliniengerechte Therapie empfiehlt die intrathekale Methotrexat-Gabe (MTX i.th.) und Ganzhirnbestrahlung. Trastuzumab ist ein für Her2/neu-positive Mamma- und Magenkarzinome zugelassener humanisierter monoklonaler Antikörper. Während die intrathekale Applikation von Trastuzumab bei cerebralen Metastasen oder einer Meningeosis carcinomatosa im Rahmen des Mammakarzinoms in Einzelfallberichten einen positiven Einfluss auf die Prognose hatte, existieren bislang keine sicheren Daten in der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit einer Magenkarzinom-assoziierten Her2/neu-positiven Meningeosis carcinomatosa.

Wir präsentieren einen der ersten Fälle mit dieser Behandlungsmethode nach erfolgreicher neoadjuvanter systemischer Chemotherapie und R0-Resektion des Magenkarzinoms.

Fallbericht: Bei einem 62jährigen Mann wurde 2021 nach erfolgter Diagnostik bei unklaren Unterbauchschmerzen und Teerstuhl ein mäßig- bis geringgradig differenziertes Adenokarzinom des Magens vom intestinalen Typ nach Laurén mit immunhistochemischem Nachweis einer HER2/neu-Expression (3+) gesichert. Nach Ausschluss von Fernmetastasen und einer Peritonealkarzinose erfolgte in neoadjuvanter Intention die Gabe von vier Zyklen Chemotherapie nach dem FLOT-Schema mit anschließender transhiataler, totaler Gastrektomie und Lymphadenektomie.

Unter der Neoadjuvanz zeigte sich histologisch ein gutes Therapieansprechen (ypT3 ypN0(0/18) L0 V0 Pn0 M0 R0) mit weniger als 10 % vitalen Tumorzellen. Zwei Wochen später entwickelte der Patient anhaltende Kopfschmerzen sowie eine Anfallsreihe tonisch-klonischer epileptischer Anfälle.

Im cMRT zeigte sich eine globale, infratentoriell betonte, pathologische Kontrastmittelaufnahme der Meningen, wohingegen diese in der übrigen Spinoaxis nicht nachweisbar war. Solide Metastasen oder cerebrale Filiae fanden sich nicht. Liquordiagnostisch zeigte sich eine Meningeosis carcinomatosa mit immunzytochemischem Nachweis einer HER2/neu-Expression. Es folgte die Initiierung einer intrathekalen MTX-Therapie sowie fraktionierten Ganzhirnbestrahlung. Nach insgesamt 13 Zyklen konnte eine Reduktion der pathologischen Liquorzellzahl und der Kontrastmittelaufnahme im cMRT erreicht werden.

Im Verlauf entwickelte der Patient jedoch eine bilaterale, schmerzhafte Armplexusparese, eine progrediente Gangataxie, eine Zunahme der Frequenz der epileptischen Anfälle und neue kognitive Defizite. Sowohl liquordiagnostisch als auch bildmorphologisch war ein erneuter Progress der Meningeosis carcinomatosa nachweisbar.

Unter diesen Umständen entschieden wir uns im Rahmen eines individuellen Heilversuchs für die intrathekale Trastuzumab-Gabe parallel zur fortgeführten MTX-Therapie, welche gut vertragen wurde und worunter eine Stabilisierung der Liquor- und MRT-Befunde erreicht werden konnte. Klinisch verschlechterte sich der Patient und Patientinnen jedoch und verstarb 8 Wochen nach Eskalation der Behandlung.

Schlussfolgerung/Diskussion: Wir beschreiben einen der ersten Fälle einer additiven intrathekalen Trastuzumab-Applikation zur Therapie einer Meningeosis carcinomatosa bei Magenkarzinom nach Versagen der Standardtherapie mit MTX. Es konnte hierunter eine Stabilisierung der paraklinischen Befunde erreicht werden. Es sind weitere, kontrollierte Studien zur frühzeitigen, auch kombinierten Behandlung mit Trastuzumab bei Her2/neu-positiver Meningeosis carcinomatosa bei Patienten und Patientinnen mit Magenkarzinom notwendig, um einen möglichen Effekt beurteilen zu können.



Molecular and clinical refinement of atypical neurofibromas

Catena Kresbach¹, Inka Ristow², Sina Neyazi^{3,4}, Alicia Eckhardt³, Helena Bode³, Said Farschtschi⁵, Lennart Well², Reinhard E. Friedrich⁶, David Reuss⁷, Christian Hagel¹, Victor-Felix Mautner⁵, Ulrich Schüller^{1,3}

¹Institute for Neuropathology, Department of Diagnostics, Hamburg, Deutschland; ²Department of Radiology, Hamburg, Deutschland; ³Research Institute Children's Cancer Center Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁴Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hamburg, Deutschland; ⁵Department of Neurology, Hamburg, Deutschland; ⁶Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamburg, Deutschland; ⁷Department of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland

Background: Neurofibromatosis Type 1 (NF1) is a tumor predisposition syndrome that causes a broad spectrum of benign and malignant tumors. Plexiform neurofibromas (PN) affect approximately 50% of NF1 patients. Some patients also develop atypical neurofibromas (ANF), and it is believed that PN may develop into ANF and ANF have the potential to progress into malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) by so far unknown mechanisms. Therefore, the secure identification and characterization of ANF lesions may be of high importance for risk adapted patient care and could help to reduce the mortality of NF1 patients.

Purpose and aims: Based on small series, different histological and MRI criteria have been proposed to identify "atypical neurofibromas" (ANF) or "atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biological potential" (ANNUBP), but a satisfying consensus definition has not yet been reached.

Most importantly, a thorough molecular and clinical characterization, which may also shed light on the sequence of peripheral nerve sheath tumors, is missing to date. The aim of this study is to identify robust diagnostic markers for ANF and indicators for lesions at risk for malignant transformation.

Methods: Global DNA methylation profiling, which has emerged as a powerful tool for the classification of nervous system tumors, was performed in a series of 30 histologically defined ANF and integrated with clinical data. Data from 42 MPNST, 4 low grade MPNST, 24 neurofibromas, and 76 schwannomas served for comparative purposes.

Results: 25/26 patients with available clinical data fulfilled clinical NF1 criteria. Median age at ANF diagnosis was 22.5 years with a slight predominance of male age. 4/26 of patients also developed a MPNST. 5/30 tumors showed loss of *CDKN2A/B* as detected by inferring copy number profiles from global DNA methylation data. Unsupervised hierarchical clustering as well as *t*-distributed stochastic neighbor embedding (*t*-SNE) analysis of DNA methylation data indicated that ANF cluster separately from MPNST and form a molecularly distinct class together with low grade MPNST, close to schwannoma and neurofibroma. Few ANF clustered closest to bland neurofibroma indicating possible incorrect diagnostic interpretation based on histology.

Conclusions: While histological identification of ANF is challenging and rater-dependent, our results indicate that global DNA methylation analysis can provide a promising tool to unambiguously distinguish NF with differing extend of histopathological atypia from bland NF and MPNST.

Further molecular workup including NGS as well as clinical characterization of affected patients are ongoing and will contribute new insight into ANF that allows standardized identification and risk interpretation of ANF in order to improve patient care.

A transcriptomic roadmap for Cancer Neuroscience

Marc Schubert^{1,2}, Wolfgang Wick^{2,3}, Thomas Kuner¹, Frank Winkler^{2,3}, Varun Venkataramani^{1,2,4}

¹Institute for Anatomy and Cell Biology, Heidelberg University, Department of Functional Neuroanatomy, Heidelberg, Deutschland; ²German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Clinical Cooperation Unity Neurooncology, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Deutschland; ³Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Cancer Neuroscience is an emerging field at the intersection of neuroscience and oncology based on seminal findings that describe the influence of the nervous system on tumor development and progression. In brain tumors, neuronal activity drives brain tumor genesis and progression through synaptic and paracrine mechanisms. In extracranial tumor entities, effects of the nervous system on tumor cells have been described as well. It could be observed that the autonomous nervous system and also sensory nerves can be involved in tumorigenesis and tumor progression.

However, the exact mechanisms explaining the effects of the nervous system on development and progression of cancers are poorly understood. To detect common interaction mechanisms between the nervous system and cancer cells, despite differences between entities and intra-tumoral heterogeneity, large scale comparative analyses are needed.

Aim: To perform large scale single-cell transcriptomic analyses to detect possible nerve-tumor interactions across multiple tumor entities, to understand mechanisms of interactions between the nervous system and cancer.

Methods: We performed large-scale transcriptomic analyses of single cell RNA-expression data across multiple tumor entities.

Results: Single cell RNA-seq datasets of 24 tumor types were investigated. Based on the comprehensive literature on neuron-neuron interactions and heterotypic neuronal communication, we created a gene panel consisting of genes that are involved in potential interaction mechanisms between the nervous system and tumors. We examined the tumor gene expression profiles to detect tumor cell clusters with enriched gene expression relevant for neuron-cancer communication.

To understand whether neuron-tumor communication specific metamodules exist that are characterized by the same underlying gene expression patterns across tumors, we unbiasedly compared pan-cancer single-cell RNA-sequencing data with each other, based on potential interactions with the nervous system. Indeed, similar patterns could be observed across entities in a subpopulation of cancer entities. Closely related gene signatures could be found across tumor entities especially regarding neurotransmitters and neurotrophic factors.

Some of the molecular drivers of these signatures have been previously described to be drivers of tumor progression. This suggests that common mechanisms of neuron-cancer communication exist across certain entities revealing potential basic mechanisms of tumorigenesis and tumor progression.

Furthermore, we could observe that even in extracranial tumor entities potential synaptic interactions between neurons and tumor cells could play a role for the tumor biology.

Conclusion: We developed a transcriptomic roadmap and were able to detect multiple gene expression patterns with potential tumor biological roles for neuron-tumor interactions across entities including a potential role for malignant synapses outside the brain. This work delineates a clear map for the field of Cancer Neuroscience, further preclinical work and a path to clinical translation.



304

Systematic review of phase III trials in newly diagnosed glioblastoma 2005-2021

Christoph Oster¹, Lazaros Lazaridis¹, Jonas Feldheim¹, Teresa Schmidt¹, Christoph Kleinschnitz¹, Sied Kebir¹, Martin Glas¹
Sied Kebir and Martin Glas shared last authorship

¹University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, Essen, Deutschland

Background: Despite a plethora of studies since the EORTC/NCIC trial in 2005, glioblastoma (GBM) prognosis remains poor. We here identify and compare glioblastoma phase III trials in terms of efficacy and baseline characteristics in an attempt to summarize the experience of the past 16 years.

Methods: A systematic literature search using PubMed and ClinicalTrials.gov was conducted to provide an overview of clinically relevant GBM phase III trials (years 2005-2021) of adult patients younger than 70 years of age. Search results were screened according to predefined inclusion criteria and either excluded or included in further analysis on study design, baseline characteristics, and survival results.

Results: Eleven trials from the literature and clinical trial database fulfilled the search criteria. Among these trials, a total of three GBM phase III trials reported overall survival (OS) benefit, including the EORTC/NCIC study (NCT00006353), EF-14 (NCT00916409) and CeTeG/NOA09 (NCT01149109). All three studies demonstrate similar hazard ratios, which translate into risk reduction of about 40%. Furthermore, low toxicity profile and mostly preserved quality of life were attributed to the treatments tested.

Looking at the study designs, eight out of eleven trials were open label randomized trials, including all of the positive ones, and only three negative trials employed treatment blinding and a placebo control. Canonical baseline characteristics (extent of resection, age, gender, MGMT promoter methylation status) did not significantly differ between positive and negative trials. IDH mutation status was analyzed in only two trials, each showing a small percentage of IDH-mutant tumors only.

Conclusion: This analysis on GBM phase III trials conducted between 2005 and 2021 revealed that the majority of trials did not show a significant improvement in overall survival. CeTeG/NOA-09 and EF-14 are the only two studies with positive overall survival outcome since the EORTC/NCIC trial in 2005.

321

Hochdosis-Chemotherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei rezidierten oder therapierefraktären primären ZNS Lymphomen: Eine retrospektive monozentrische Analyse von Langzeitüberleben, Prognosefaktoren und Toxizität

Sabine Seidel¹, Verena Nilius-Eliliwi², Thomas Kowalski¹, Deepak Vangala², Uwe Schlegel¹, Roland Schroers²

¹Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum, Hämatookologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HCT-ASCT) ist eine effektive Therapieoption bei Rezidiven primärer ZNS Lymphome (PZNSL) und im Falle von Refraktärität des Lymphoms auf eine konventionelle systemische Chemotherapie, allerdings qualifiziert nur ein Teil der Patienten für eine derart intensive Therapie.

Ziele und Fragestellung: Es erfolgte die Analyse der Überlebenszeiten, der Prognosefaktoren sowie der Toxizität unter besonderer Berücksichtigung des Lebensalters ($n=33 < 65$ Jahre; $n=26 \geq 65$ Jahre) von 59 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PZNSL (r/r PZNSL).

Methoden: Im Rahmen dieser Studie wurden 59 konsekutive Patienten mit r/r PZNSL retrospektiv analysiert, bei denen zwischen Januar 2005 und Dezember 2021 in unserer Klinik eine HCT-ASCT geplant wurde.

Ergebnisse: Das mediane Follow-Up betrug 66 Monate (95 % KI 23-109 Monate). Das mediane Alter war 63 Jahre (29-76 Jahre) und der mediane Karnofsky-Index 80 (30-100). In der Gesamtgruppe von 59 Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 14 Monate (95 % KI 2-26 Monate, *Abbildung 1*), die 1-Jahres-, 2-Jahres und 5-Jahres-Überlebensraten waren 53,6 %, 50,2 % und 47,5 %. Für die 50/59 Patienten (84,7 %), die die HCT-ASCT komplettierten, waren das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate (95 % KI 2-20 Monate, *Abbildung 2*) und das mediane Gesamtüberleben 31 Monate (95 % KI 0-90 Monate, *Abbildung 3*). Die 1-, 2-, und 5-Jahres-Überlebensraten in dieser Gruppe waren 61,3 %, 50,2 % und 47,5 %.

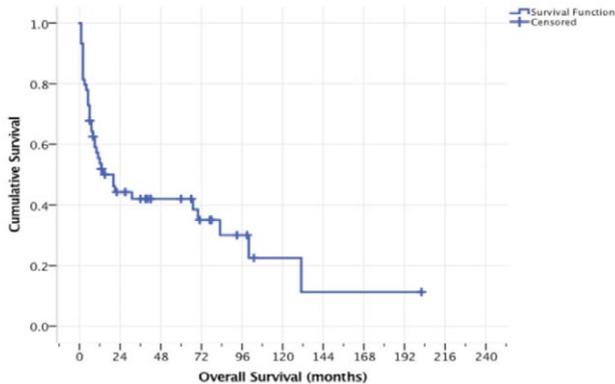


Abbildung 1: Gesamtüberleben aller Patientinnen und Patienten ($n=59$)

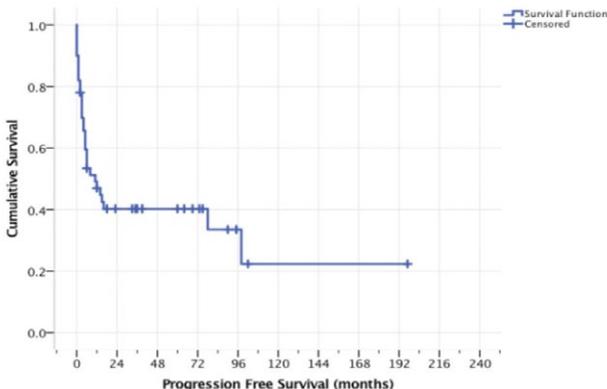


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben der Patienten und Patientinnen mit komplettierter Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ($n=50$)

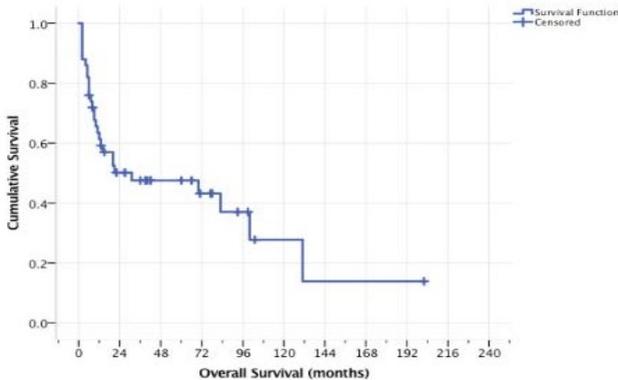


Abbildung 3: Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit kompletierter Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (n=50)

Sechs (10,2 %) Therapie-assoziierte Todesfälle traten auf, einer während der Induktions-Chemotherapie und fünf während der HCT-ASCT. Das Lebensalter (< 65 Jahre vs. > 65 Jahre) hatte in dieser Patientenkohorte keine prognostische Bedeutung. In der univariaten Analyse waren der Karnofsky-Index (□ 80: medianes Gesamtüberleben 100 Monate [95 % KI 5-195]; < 80: medianes Gesamtüberleben 8 Monate [95 % KI 0-18], p=0.017) und der Remissionsstatus vor HCT-ASCT (medianes Gesamtüberleben 83 Monate [95 % KI 55-111] bei kompletter oder partieller Remission, medianes Gesamtüberleben 13 Monate [95 % CI 4-22] bei stabiler Erkrankung oder Progress vor HCT-ASCT, p=0.024) prognostisch signifikant. In der multivariaten Analyse waren ein Karnofsky-Index □ 80 (p=0,045) und männliches Geschlecht mit einem längeren medianen Gesamtüberleben assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die HCT-ASCT zeigte sich effektiv in dieser Kohorte rezidivierender und refraktärer PZNSL Patienten und war mit mäßiger Toxizität und langfristigem Überleben bei circa der Hälfte der Patienten verbunden. Der klinische Zustand, der Remissionsstatus vor HCT-ASCT und das Geschlecht waren von prognostischer Bedeutung, wohingegen das Alter dieser sorgfältig selektierten Patienten kein prognostischer Faktor war.

Ein Antisense Oligonukleotid gegen die Bildung von Tumor Microtubes in Glioblastomzellen

Sophie Elisabeth Weil^{1,2}, Daniel Dominguez Azorín^{1,2}, Erik Jung^{1,2}, Josie Higgins³, Jill Reckless³, Nigel Ramsden³, Peter Keller³, David Grainger³, Wolfgang Wick^{1,2}, Frank Winkler^{1,2}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg, Deutschland; ²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Klinische Kooperationseinheit Neuroonkologie, Heidelberg, Deutschland; ³Divide & Conquer, Babraham, United Kingdom

Hintergrund: Glioblastome sind hochgradig therapieresistente Tumore bei deren Behandlung im Gegensatz zu anderen Tumoren in den vergangenen Jahren keine durchschlagenden Erfolge in der Verbesserung der tumorspezifischen Therapie erzielt werden konnten. Die Entdeckung von Tumor Microtubes als Zellfortsätze in Glioblastomzellen, die zur Vernetzung der Zellen und dabei zur Resistenz gegen die bestehenden Standardtherapien beitragen, erweitern das grundlegende biologische Verständnis dieser Tumorentität und bieten einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt.

Daraufhin wurde ein Antisense Oligonukleotid entwickelt, das die Translation eines Proteins, welches in der Entstehung und Funktion der Tumor Microtubes eine wichtige Rolle spielt, hemmt.

Ziele: Ziel dieser Studie war die Etablierung und Testung eines Antisense Oligonukleotids gegen einen wichtigen Faktor in der Funktion von Tumor Microtubes im Xenograft-Mausmodell hinsichtlich der Wirksamkeit in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Fragestellung: Ist das Antisense Oligonucleotid gegen ein Protein der Bildung von Tumor Microtubes wirksam und kann die Vernetzung von Tumorzellen reduzieren, sodass die Effizienz der tumorspezifischen Therapie, hier Strahlentherapie, steigt?

Methoden: Verwendet wurde ein Xenograft-Mausmodell, in welches humane fluoreszierende Glioblastomzellen unter ein chronisches kraniales Fenster implantiert und anschließend diese longitudinal in der Multiphotonenlasermikroskopie gemessen wurden. Zusätzlich wurde die lokale und kontinuierliche Applikation von Therapeutika mittels einer Mikropumpe zur Umgehung der Blut-Hirn-Schranke etabliert und mittels Multiphotonenlasermikroskopie über bis zu sieben Wochen nachverfolgt. Dann wurde die Behandlung mittels Antisense Oligonukleotid in Kombination mit einer Strahlentherapie in vivo getestet und die Tumorlast sowie die Proteinexpression im Gewebe nach Therapie in einer immunhistochemischen Auswertung gemessen.

Ergebnisse: Die lokale Therapie mit dem Antisense Oligonukleotid ist technisch durchführbar und für das Versuchstier gut verträglich. Sie bietet die Möglichkeit Medikamente sicher und über bis zu vier Wochen unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke direkt in das zentrale Nervensystem zu applizieren. Der Nachweis des fluoreszenten Antisense Oligonukleotid im Gehirngewebe gelingt über viele Wochen, was auf eine hohe Stabilität des Medikaments hindeutet.

In Kombination mit einer Strahlentherapie zeigten die behandelten Versuchstiere im Verlauf eine geringere Tumorlast als die Kontrolltiere, welche nur mit einer Strahlentherapie behandelt wurden. Das durch das Antisense Oligonukleotid herunterregulierte Protein der Tumor Microtube Entstehung war nach Behandlung im Gehirn zu geringerem Maße nachweisbar, während das Ausmaß des Nachweises des noch vorhandenen Proteins mit der Tumorgroße korrelierte.

Schlussfolgerungen: Nach bereits erfolgreicher Verwendung von anderen Antisense Oligonukleotiden in der Neurologie und dem dringenden Bedarf an verbesserten Therapieoptionen für Glioblastome eröffnet sich mit der Entwicklung eines Antisense Oligonukleotid gegen einen Faktor der Bildung von Tumor Microtubes in Glioblastomzellen eine neue Therapieoption mit translationalem Potenzial. Weitere Studien sind nötig, um die ersten Daten zu der Effektivität und Sicherheit zu festigen.



423

Risikostratifizierung von neurologischen Komplikationen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Emily Narten¹, Nora Möhn¹, Laura Duzzi¹, Susann Mahjoub¹, Imke Grimmelmann², Ralf Gutzmer³, Gernot Beutel⁴, Sven Schuchardt⁵, Walter Zobl⁵, Philipp Ivanyi⁵, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hauttumorzentrum Hannover (HTZH), Hannover, Deutschland;

³Universitätsklinikum Minden, Klinik für Dermatologie, Allergologie, Venerologie und Phlebologie, Minden, Deutschland;

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland; ⁵Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Institut für Bio- und Umweltanalytik, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) sind ein fester Bestandteil der Therapie bei Tumorentitäten mit zuvor schlechter Prognose wie dem metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Der Wirkmechanismus von ICI beruht darauf, dass insbesondere zytotoxische T-Zellen aktiviert werden und so eine verstärkte zelluläre anti-Tumor-Antwort generiert wird. Diese verstärkte T-Zell-Aktivität kann sich allerdings auch gegen körpereigenes Gewebe richten und Autoimmunreaktionen hervorrufen. Insbesondere neurologische autoimmune Nebenwirkungen stellen ein Problem dar, da sie häufig zu spät erkannt werden und zu bleibenden Folgeschäden bzw. sogar zum Tod führen können.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, in einer prospektiven Kohorte die Inzidenz therapieassoziiierter neurologischer Beschwerden zu ermitteln und diese genau zu charakterisieren. Auch nicht-neurologische autoimmunvermittelte Nebenwirkungen werden berücksichtigt und miterfasst. In einem zweiten Schritt sollen Biomarker Analysen für eine verlässliche prätherapeutische Risikostratifizierung identifiziert werden.

Fragestellung: Wie hoch ist die tatsächliche Inzidenz autoimmuner neurologischer Nebenwirkungen unter ICI-Therapie? Gibt es einen verlässlichen Biomarker, der prätherapeutisch eine Vorhersage der Auftretenswahrscheinlichkeit autoimmuner Nebenwirkungen erlaubt?

Methoden: Seit 2019 wird in der Immunonkologischen Arbeitsgruppe (ICOG CCC-H) der MHH eine prospektive Kohorte von ICI-Patienten und -Patientinnen aufgebaut. Alle Patienten und Patientinnen werden vor Therapiebeginn ausführlich neurologisch untersucht. Unter der Therapie erfolgen regelmäßige Follow-Up-Untersuchungen bis zur Abschlussvisite (6 Monate nach Therapiebeginn) mit Blutentnahmen und standardisierten klinischen Tests. Mit Hilfe des biocrates MxP[®] Quant 500 Kit erfolgte eine gezielte Untersuchung des Metabolom-Profiles im Serum von Patienten und Patientinnen, die unter der Therapie schwerwiegende autoimmune Nebenwirkungen entwickelten, im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne Nebenwirkungen.

Ergebnisse: Bisher konnten 227 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Davon haben 122 Patienten und Patientinnen die Abschlussvisite absolviert. In insgesamt 90/227 Fällen (40 %) kam es zu neurologischen Symptomen. Nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Einteilung erlitten 54/227 (24 %) Patienten und Patientinnen nur milde neurologische Symptome vom Grad 1. Weitere 25/227 (11 %) Personen zeigten moderate Nebenwirkungen, die als Grad 2 klassifiziert wurden. Die entscheidenden schweren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3) traten bei 10/227 (4 %) der behandelten Patienten und Patientinnen auf. Bei einem weiteren Patienten (0,4 %) kam es zu lebensbedrohlichen neurologischen Komplikationen (CTCAE Grad 4). Die Ergebnisse der Biomarker Analysen sind aktuell noch in Bearbeitung.

Schlussfolgerungen: Die Inzidenz schwerer neurologischer Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-4) unter ICI-Therapie liegt in unserer Kohorte über den in der Literatur angegebenen Zahlen. Ein Grund hierfür kann das engmaschige Monitoring und die intensive neurologische Betreuung sein. Eine verlässliche prätherapeutische Risikostratifizierung mit Hilfe von Biomarkern ist notwendig, um prätherapeutisch das Auftreten autoimmuner Nebenwirkungen im Verlauf der ICI-Therapie vorherzusagen.

Anstieg des Monocyte chemoattractant Protein-1 (MCP-1) als potenzieller Biomarker für neurologische Nebenwirkungen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Susann Mahjoub¹, Nora Möhn¹, Emily Narten¹, Laura Duzzi¹, Lea Grote-Levi¹, Imke Grimmelmann², Ralf Gutzmer³, Gernot Beutel⁴, Philipp Ivanyi⁴, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hauttumorzentrum Hannover (HTZH), Hannover, Deutschland;

³Universitätsklinikum Minden, Klinik für Dermatologie, Allergologie, Venerologie und Phlebologie, Minden, Deutschland;

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) sind seit einigen Jahren als Therapieoption jenseits von klassischen Chemotherapeutika aus der Onkologie nicht mehr wegzudenken. Insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wie dem metastasierten malignen Melanom konnte die Prognose der Patienten und Patientinnen deutlich verbessert werden. Mit zunehmender Anzahl von Indikationen und Präparaten steigt jedoch auch die Häufigkeit autoimmuner Nebenwirkungen. Diese sind im Wirkmechanismus der ICI begründet und können jedes Organ des Körpers betreffen. Neurologische Nebenwirkungen (nAE) sind dabei im Vergleich zu gastroenterologischen, endokrinologischen oder pneumologischen Symptomen weniger gut charakterisiert, was die Gefahr einer zu späten Detektion und potenzieller schwerer Folgeschäden birgt.

Ziele: Ziel des Projektes ist es autoimmune neurologische Nebenwirkungen unter ICI-Therapie prospektiv zu erfassen, zu quantifizieren und spezifische Biomarker für das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse zu identifizieren, um eine prätherapeutische Risikostratifizierung etablieren zu können.

Fragestellung: Die Arbeit soll primär die Frage beantworten, inwieweit sich Patienten und Patientinnen mit autoimmunen neurologischen Nebenwirkungen hinsichtlich ihres Serum-Zytokinprofils von Patienten und Patientinnen unterscheiden, die unter ICI-Therapie keine neurologischen Nebenwirkungen entwickeln.

Methoden: Seit Dezember 2019 wird in der Medizinischen Hochschule Hannover im Rahmen einer Kooperation zwischen der Klinik für Neurologie und verschiedenen onkologischen Fachbereichen eine prospektive Kohorte von ICI-Patienten und -Patientinnen etabliert. Neben einer klinischen neurologischen Untersuchung und der Erhebung verschiedener klinischer Scores werden vor, während und nach der Therapie Vollblut und Serum der Patienten und Patientinnen asserviert.

Etwaige autoimmune Nebenwirkungen werden mit Hilfe der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) quantifiziert. Bei ausgewählten Patienten und Patientinnen mit und ohne nAE wurden vor Therapiebeginn sowie im Rahmen von insgesamt vier Verlaufsuntersuchungen 13 zirkulierende Zytokine und Chemokine im Serum mit Hilfe eines Bead-basierten Immunoassays (LegendPlex Human Neuroinflammation Panel 1) mit anschließender Auslese an einem Durchflusszytometer analysiert. Die untersuchten Analyten waren im Einzelnen: VILIP-1, MCP-1, sTREM-2, BDNF, TGF- β 1, VEGF, IL-6, s-TREM-1, β -NGF, IL-18, TNF- α , sRAGE und CX3CL1.

Ergebnisse: Insgesamt konnten bei 21 Patienten und Patientinnen Serum-Zytokinmessungen zu jeweils fünf definierten Zeitpunkten durchgeführt werden. Dabei wiesen fünf der untersuchten Patienten und Patientinnen keine nAE auf, fünf Patienten und Patientinnen zeigten nAE Grad 1, sechs Patienten und Patientinnen litten unter Grad 2 nAE und weitere fünf Patienten und Patientinnen zeigten höhergradige nAE (CTCAE Grad 3).

Während für die meisten der gemessenen Zytokine kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu verzeichnen war, zeigten Patienten und Patientinnen mit höhergradigen nAE (Grad 3) sowohl vor Therapiebeginn als auch im Verlauf deutlich erhöhte Konzentrationen des Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne nAE ($p=0.0003$). Zusätzlich fanden sich bei Baseline erhöhte Werte des Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) bei Patienten und Patientinnen, bei denen im Verlauf höhergrade nAE auftraten ($p=0.0488$).



Schlussfolgerungen: Trotz aller Therapieerfolge stellen autoimmune (neurologische) Nebenwirkungen bei der ICI-Therapie weiterhin ein Problem dar, welches nicht selten zu einer Beendigung der onkologischen Therapie führt. MCP-1 könnte als Biomarker für eine gezielte Risikostratifizierung der Patienten und Patientinnen dienen und bereits prätherapeutisch eine Vorhersage hinsichtlich des Auftretens neurologischer Nebenwirkungen erlauben.

530

Mathematical modelling of time-activity curves from 18F-FET-PET to differentiate pseudoprogression from true progression in IDH wild-type glioblastoma

Sied Kebir¹, Matthias Weber¹, Lazaros Lazaridis¹, Teresa Schmidt¹, Jonas Feldheim¹, Christoph Oster¹, Philipp Lohmann², Norbert Galldiks³, Karl-Josef Langen², Ulrich Herrlinger⁴, Björn Scheffler⁵, Martin Glas¹

¹University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²Research Center Juelich, Juelich, Deutschland; ³University Hospital Cologne, Cologne, Deutschland; ⁴University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ⁵DKFZ Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Pseudoprogression is a rare (5-31%) but troublesome phenomenon in the evaluation of response to therapy in higher grade gliomas. There is a need for noninvasive means of differentiation at the time of tumor progression suspicion. It has been shown that using amino acid positron emission tomography (PET) the differentiation of tumor progression (TP) and pseudoprogression (PSP) using standard parameters is possible but not optimal. In this work, we determined the role of parameters derived from time-activity curves (TAC) in distinguishing TP and PSP.

Methods: This retrospective study included patients with glioblastoma, IDH wild-type at relapse or first-line treatment who received fluoroethyltyrosine PET (18F-FET-PET) for the distinction between PSP and TP as part of routine practice. First, standard PET parameters were collected: maximum and mean tumor-brain ratios (TBRmax and TBRmean), time-to-peak (TTP), and TACs. The calculation of parameters mathematically describing the curve progression of TACs was performed. We refer to this procedure as "Advanced Dynamic PET."

The parameters were preselected by Receiver Operating Characteristic (ROC): Only parameters with an area under the curve (AUC) greater than 0.8 were included in further analysis. In a logistic regression with correction for multiple testing by the Benjamini-Hochberg method, the parameters were tested for statistical significance. Kaplan-Meier analysis was used to examine survival of patients with TP and PSP.

Results: PSP was diagnosed in 9 patients and TP was diagnosed in 29 patients. There was no significant survival advantage of patients with pseudoprogression (PSP: median = 32 months; TP: median = 22.5 months; log-rank $p=0.0792$). Using conventional PET analysis methodology, it could not be confirmed that the standard markers TBRmax ($p=0.6274$, $AUC=0.4866$), TBRmean ($p=0.9967$, $AUC=0.4444$), and TTP ($p=0.3977$, $AUC=0.4042$) had a significant impact on the differentiability of PSP and TP. A total of 642 parameters were extracted from the TACs.

Four of these parameters had an AUC greater than 0.8 in the ROC. In logistic regression, these parameters showed statistical significance even after Benjamini-Hochberg correction for multiple testing: SUVStartSum ($p = 0.0113$, $AUC = 0.8275$), SUVMinSum ($p = 0.0087$, $AUC = 0.8275$), SUVStartProd ($p = 0.0131$, $AUC = 0.816$), and SUVMinProd ($p = 0.0079$, $AUC = 0.816$). For all of the above parameters, a high value is indicative of pseudoprogression.

Conclusions: In this work, new, previously unknown parameters were extracted from dynamic PET curves, 4 of which can discriminate well between progression and pseudoprogression. The data suggest that healthy brain tissue curves may also be useful in distinguishing between progression and pseudoprogression.

However, this is an exploratory study and the data should be confirmed in further studies. Because of the large amount of data from "Advanced Dynamic PET," further statistics using artificial intelligence should be considered.

Meningioma subgroups display a differential immune microenvironment and distinctive tumor subpopulations on single cell level

Christina Blume^{1,2}, Helin Dogan^{1,2}, Michael Ritter^{1,2}, Wolfgang Wick^{3,4}, Michael Weller⁵, Michel Kalamarides⁶, Andreas von Deimling^{1,2}, Matthias Schlesner⁷, Felix Sahm^{1,2,8}

¹German Cancer Research Center (DKFZ), CCU Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ²University Hospital Heidelberg, Dept. of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ³German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Clinical Cooperation Unit Neurooncology, Heidelberg, Deutschland; ⁴National Center for Tumor Diseases, Heidelberg University Hospital, Department of Neurology and Neurooncology Program, Heidelberg, Deutschland; ⁵Clinical Neuroscience Center, University Hospital and University of Zürich, Department of Neurology, Zürich, Schweiz; ⁶Sorbonne Université and Pitié Salpêtrière Hospital, Department of Neurosurgery, Paris, France; ⁷Faculty of Applied Computer Science and Medical Faculty, University of Augsburg, Biomedical Informatics, Data Mining and Data Analytics, Augsburg, Deutschland; ⁸Hopp Children's Cancer Center (KITZ), Heidelberg, Deutschland

Background: Meningiomas are graded based on histological features as well as molecular and epigenetic markers. About two thirds of meningiomas manifest with mutations in the NF2 gene, whereas the remaining tumors exhibit mutations in different genes, such as TRAF7, AKT1, KLF4, or SMO. While these non-NF2 mutated tumors usually follow a benign course with favorable outcome, tumors with NF2 mutation can occur at the full clinical spectrum from benign to malignant cases with an unfavorable clinical outcome and a tendency for recurrence, making risk prediction for these patients difficult.

Aim: Here, we aimed to identify both tumor cell subpopulations and infiltrating immune cell populations that might be responsible for tumor progression and recurrence, as well as the underlying molecular mechanisms accompanying malignant progression in meningiomas.

Research Question: Is there a common tumor cell subpopulation across all progressing meningiomas? Are there differences in the immune microenvironment and what impact does it have on tumor progression?

Methods: We obtained single nuclei RNA sequencing data for 26 meningioma samples across the molecular spectrum and stratified tumor and infiltrating immune cells. Tumor cell subpopulations were identified using non-negative matrix factorization. Furthermore, we obtained spatial transcriptomics data for 13 meningiomas in a slide-based approach and investigated spatial enrichment of the previously identified subpopulations through integration with the single nuclei RNA sequencing data.

Results: Six tumor cell subpopulations with distinct transcriptional signatures were identified across samples, with varying abundance depending on the tumor grade. Tumor populations mainly present in benign and intermediate tumors were predicted to interact more closely with the infiltrating immune cells than the tumor populations specific for malignant tumors, and to stimulate macrophages via secretion of CSF1.

This was also reflected in the numbers of infiltrating immune cells, as especially macrophages were significantly more abundant in benign NF2-mutated meningiomas as compared to malignant tumors. Stronger immune cell infiltration was significantly associated with longer progression free survival.

Moreover, macrophages infiltrating benign tumors adhered to a more anti-inflammatory phenotype, while a proinflammatory population of macrophages was mainly found in malignant tumors. A subpopulation of macrophages expressing high levels of metallothioneins was observed to be enriched in the perinecrotic zone of meningiomas displaying histologically visible necrosis. This area was in addition enriched for ferroptosis related genes, while necrotic and apoptotic signatures were not detectable.

Conclusions: Altogether, these results indicate a critical role of the immune microenvironment in meningioma progression, making it a possible target for novel treatment strategies in meningioma. Similarly, the histologically observed necrosis in some malignant tumor might indeed be caused by ferroptotic processes, which could additionally be leveraged in potential therapy approaches.



658

The tumor biological role of calcium transients for glioblastoma cell invasion

Svenja Kristin Tetzlaff^{1,2}, Marc Schubert^{1,2}, Julia Wagner¹, Michael Botz¹, Wolfgang Wick^{2,3}, Frank Winkler^{2,3}, Thomas Kuner¹, Varun Venkataramani^{1,2,3}

¹Institute for Anatomy and Cell Biology, Department of Functional Neuroanatomy, Heidelberg, Deutschland;

²German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Neurooncology, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Deutschland; ³University Hospital Heidelberg, Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, Heidelberg, Deutschland

Background: Glioblastoma is a malignant brain disease characterized by whole brain infiltration of tumor cells rendering this disease incurable. Key structures for this whole-brain colonization, which makes glioblastomas so resistant to therapy, are long membrane protrusions known as tumor microtubes (TMs). Previously, we and others described that glutamatergic synaptic input is formed mostly on these tumor microtubes of glioma cells. This synaptic input in turn is able to induce calcium transients and promote tumor progression. Their exact cellular and subcellular characteristics, downstream effects and role for tumor biology and especially glioma cell invasion are yet unknown.

Aims: Our main aim is to comprehensively characterize calcium transients, their molecular downstream effects and their role for the invasion of glioma cells.

Methods: First, calcium events were characterized with three-dimensional whole-cell *in vivo* two-photon microscopy and in *in vitro* co-culture systems of neurons, astrocytes and glioma cells. To decipher their tumor biological role, a novel approach to live cell imaging tracking was used with which we could focus on subcellular mechanisms of invasion, such as TM branching, TM genesis and small processes formation. The cell-permeable calcium chelator BAPTA-AM was used to inhibit calcium transients in glioma cells, thus allowing us to evaluate the resulting changes in tumor cell dynamics. Subsequent transcriptomic analysis was performed to identify possible downstream targets of calcium-induced molecular pathways. Furthermore, these targets were pharmacologically inhibited.

Results: In this study, we could identify five different classes of calcium events *in vivo* and *in vitro*. We found that transients can range from very small, microdomain transients localized in a subcellular compartment, over to mainly somatic transients, whole cell transients or even calcium waves that dynamically spread throughout a tumor cell network.

Ablation of these calcium transients by BAPTA-AM showed a decreased amount of TM branching, TM genesis and some movement of the glioma cells (somatokinesis), resulting in decreased invasive capabilities. Transcriptomic analysis showed transcription factor CREB-1 as an important calcium dependent player in downstream molecular pathways. Pharmacological perturbation of CREB-1 using inhibitor 666-15 also showed decreased somatokinesis, branching events and TM genesis.

Conclusion: Our study provides novel insights into the functional relevance of calcium signaling in glioma cells and deciphers the heterogeneity and complexity of these events.

We find that intracellular calcium transients drive glioma cell invasion and that a novel downstream target of calcium transients, CREB-1, at least partially mediates this effect. Further mechanistic studies are needed to decipher the complex mechanisms and downstream targets of complex calcium events *in vitro* and *in vivo*.

This study presented here can serve as a blueprint for further deciphering the “calcium language” of gliomas and as a starting point for clinical translation.

Glioblastoma cell invasion and evolution of tumor networks in patient-derived xenograft models

Ekin Reyhan¹, Yvonne Yang¹, Marc Schubert², Stella Judith Soyka², Wolfgang Wick^{1,3}, Thomas Kuner², Frank Winkler^{1,3}, Varun Venkataramani^{1,2,3}

¹Clinical Cooperation Unit Neurooncology, German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Heidelberg, Deutschland; ²Department of Functional Neuroanatomy, Institute for Anatomy and Cell Biology, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 307, 69120 Heidelberg, Germany, Heidelberg, Deutschland; ³Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, INF 400, 69120 Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Glioblastoma are incurable brain tumors characterized by their whole-brain colonization, high therapeutic resistance, and their inevitable recurrence. It has been previously described that a subpopulation of tumor cells forms functionally gap-junction connected networks via long cellular protrusions called tumor microtubes. This tumor cell-connected stable network is a key mechanism for resistance against chemo- and radiotherapy as well as recurrence after surgical resection.

However, it is unclear yet which cell subpopulations are the drivers of glioblastoma cell invasion, how these cells interact with the tumor microenvironment and functionally evolve during tumor progression to form such tumor-tumor networks.

Aims: We aimed to characterize glioblastoma infiltration over time in tumor progression using a highly spatio-temporally resolved *in-vivo* two-photon imaging approach in patient-derived xenograft models.

Hypothesis: In glioblastoma cell evolution, the cells follow a trajectory from the tumor- and astrocyte-unconnected to the tumor- and astrocyte-connected cell state. The tumor- and astrocyte-unconnected cell state drives glioblastoma cell invasion, whereas the tumor-tumor- and tumor-astrocyte-connected cell state evolves over time as a homeostatic network rendering gliomas resistant toward standard of care therapies.

Methods: Glioblastoma cell states are characterized with *in vivo* microscopy using different patient-derived glioblastoma mouse models and the fluorescent astrocyte marker dye Sulforhodamine 101 (SR101). Longitudinal two-photon imaging over several weeks and time-lapse imaging over several hours are used to follow cell dynamics over time.

Results: Glioblastoma cell invasion is driven by glioblastoma cells which are not connected to other tumor cells and astrocytes. These cells follow neuronal-like invasion patterns such as branching migration, locomotion, and translocation, which are observed in neuronal development, to invade new brain regions.

After colonization of new brain regions, the invasive cells form connections to neighboring tumor cells and transition into the tumor- and astrocyte-connected cell state. In this state, the tumor cells are stabilized via gap-junction mediated connections to other tumor cells and neighboring astrocytes. While tumor- and astrocyte-unconnected, invasive cells do not show any significant uptake of the gap-junction permeable dye SR101, it is taken up by the tumor-tumor- and tumor-astrocyte-connected network.

We find that these heterotypic gap-junction coupled networks are particularly resistant towards radiotherapy. This supports a heterogenous glioblastoma-astrocyte network concept evolving during tumor progression and mediating therapeutic resistance, while the tumor-tumor- and tumor-astrocyte-unconnected glioma cells are the main drivers of glioblastoma cell invasion.

Conclusions: It is shown here that glioblastoma tumors consist of two main cell populations, tumor- and astrocyte-unconnected and tumor- and astrocyte-connected, with distinct roles in tumor development. The deep characterization of morphological and molecular levels of these cell states including their interaction with the tumor microenvironment revealed unique tumor cell features which drive invasion. Based on these results, it is necessary to investigate how tumor- and astrocyte-unconnected cells functionally evolve on a single-cell level and how they can be targeted for optimal clinical translation.



674

Primär meningeales B-Zell-Lymphom mit Polyradikulitis und Neuritis cranialis - ein Plädoyer für die Bedeutung der Liquoranalytik

Nora Wilde¹, Alexander Sieke¹, Jürgen Krauter¹, Magdalena Klukowska², Ansgar Dellmann², Annette Spreer¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Abteilung für Neurologie und Hämato-Onkologie, Braunschweig, Deutschland;

²Städtisches Klinikum Braunschweig, Institut für Radiologie und Pathologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Eine Meningeosis lymphomatosa mit diffuser Dissemination von Tumorzellen in den cerebrospinalen Liquor und/oder Leptomeningen präsentiert sich klinisch häufig durch eine multifokale neurologische Symptomatik. Wenngleich sie eine interdisziplinär zu diagnostizierende und zu behandelnde Erkrankung darstellt, kommt der neurologischen und hier insbesondere der Liquor-Diagnostik eine zentrale Rolle zu. Oft bleibt die Diagnosestellung trotz umfangreicher Zusatzdiagnostik schwierig. Anhand des Fallberichtes eines 80-jährigen Patienten ohne maligne Vorerkrankung und unauffälliger bildgebender Zusatzdiagnostik wird die diagnostische Relevanz wiederholter Liquoranalytik einschließlich Liquorzytologie aufgezeigt.

Fallvorstellung: Die Vorstellung eines 80-jährigen Patienten erfolgte erstmals 01/20 mit dem klinischem Bild einer Okulomotoriusparese rechts, einer afferenten Ataxie, einer Gangunsicherheit mit Rollatorpflichtigkeit und einer Allgemeinzustandsverschlechterung seit einem Monat. An Vorerkrankungen bestand ein Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, ein Vorhofflimmern unter Antikoagulation mit Marcumar und eine Hypercholesterinämie. Es folgte eine umfangreiche Diagnostik unter der klinischen Verdachtsdiagnose einer autoimmunen Polyneuropathie mit Hirnnervenbeteiligung. Laborchemisch ergab sich kein wegweisender Befund, in der Liquoranalytik zeigte eine milde Pleozytose von 14 Zellen, einem Laktat von 2 mmol/l, Gesamteiweiß 49 mg/dl und unauffällige OKB. Die Erregerdiagnostik einschließlich der PCR auf CMV, EBV, HSV, VZV, der mikrobiologischen Diagnostik auf Direktpräparat und Tuschepräparat sowie die Bakterien- und Pilzkultur ergab keinen pathologischen Befund. Auffällig war ein Nachweis potenziell paraneoplastischer dd autoimmuner Antikörper gegen SOX1, Zic-4 und GAD, Hinweise auf eine extrazerebrale Neoplasie fanden sich nicht in der systemischen Tumorsuche mittels Röntgen-Thorax, Sonografie Abdomen und CT-Thorax-Abdomen-Becken. Die spinale und cerebrale Bildgebung verblieb unauffällig. Neurografisch zeigte sich eine vorwiegend axonale sensomotorische Polyneuropathie. Therapeutisch erfolgte eine probatorische Therapie mit IvlgG. In der Verlaufskontrolle 03/21 nach Rehabilitation stellte sich eine deutliche Besserung der Gehfähigkeit und Regredienz der Okulomotoriusparese dar. 04/21 erfolgte eine erneute dringliche Vorstellung bei rascher klinischer Allgemeinzustandsverschlechterung, einem mildem Delir und einer progredienten Stand- und Gangataxie. Laborchemisch kein Hinweis auf einen Infekt, die erneute Liquoranalytik ergab nun eine Pleozytose von 31 Zellen, ein Laktat von 8,2 mmol/l, eine Gesamteiweiß von 168 mg/dl. Bei deutlichem Laktatanstieg erfolgte wiederholt eine umfangreiche Erregersuche ohne wegweisenden Befund, einschließlich negativem Quantiferontest, negativer TBC-PCR- und Kulturen. Die interdisziplinäre Tumorsuche mit Koloskopie, Gastroskopie, urologischer Vorstellung war unauffällig. Das PET-CT wies eine pathologische FDG Mehranreicherung im sakralen Spinalkanal nach und im ergänzenden MRT der LWS teils noduläre KM-Anreicherungen im Caudabereich. Eine wiederholte Liquoranalytik ergab eine persistierende Pleozytose von 86 Zellen, in der Durchflusszytometrie als auch in der automatischen Zelltypisierung kein wegweisender Befund. Zytopathologisch ergab sich schlussendlich ein primär meningeales hochmalignes B-Zell-Lymphom mit Nachweis blastärer lymphoider Zellen. Nach initialer Therapie nach dem PRIMAIN Protokoll wurde bei MYD88-Mutation durch eine Therapie mit Ibrutinib ein gutes Ansprechen erzielt.

Schlussfolgerung: Eine nicht anders erklärte Polyradikulitis mit persistierender oder gar progredienter Liquorpleozytose, Eiweißerhöhung und insbesondere Laktaterhöhung und fehlendem Erregernachweis trotz umfangreicher Diagnostik sollte trotz initial nicht wegweisender Liquorzytologie an eine Meningeosis neoplastica denken lassen und Anlass zu wiederholten Liquoranalysen darstellen. Insbesondere muss in solchen Fallkonstellationen trotz des Fehlens anamnestischer Hinweises auf eine Tumorerkrankung und trotz unauffälliger radiologischer Diagnostik die Verdachtsdiagnose einer neoplastischen Erkrankung weiter verfolgt werden und stets im Rahmen der Liquoranalytik auch eine zytopathologische Begutachtung der Liquorzellen erfolgen.

Tumor-specific B cell response in the cerebrospinal fluid (CSF) of melanoma patients with meningeosis carcinomatosa

Constanze Kemmerer¹, Gisela Gabernet², Christoph Ruschil¹, Ulf Ziemann^{1,3}, Ulrike Naumann¹, Markus Kowarik^{1,3}

¹Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland; ²Quantitative Biology Center, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ³Uniklinik Tübingen Neurologie, Tübingen, Deutschland

Background: Meningeosis carcinomatosa is a diffuse dissemination of tumor cells in the cerebrospinal fluid (CSF) and/or meninges and occurs in around 5 % of patients with malignant melanoma. These patients have a poor prognosis and are characterized by rapid disease progression and death from neurological causes. In previous studies on CSF immune cell subsets we found an elevated CSF B cell fraction in a subset of melanoma patients with leptomeningeal spread. Since elevated CSF B cells are mostly associated with neuro-inflammatory diseases and are largely absent during physiological conditions, we were interested, whether these CSF B cells resemble an intrathecal tumor specific immune reaction.

Aims: To determine the clonal expansion and connectivity of CSF B cells and to test CSF B cell derived recombinant antibodies for tumor specificity from melanoma patients with leptomeningeal spread.

Methods: We selected three melanoma patients with leptomeningeal spread and a presumable CSF B cell reaction by analyzing the patients' CSF standard parameters including intrathecal immunoglobulin (Ig) synthesis. Single cell sorting of CSF B cells was performed followed by conventional sequencing of Ig heavy and light chain transcripts. In order to also assess the peripheral blood B cell Ig transcriptome repertoire, we applied next generation mass sequencing on the same patients' peripheral blood B cells (MiSeq platform).

Additionally, antibody peptides from CSF and serum were analyzed by mass spectrometry. Ig transcriptome repertoires and Ig peptide libraries from both compartments were mapped against each other to determine the degree of intrathecal clonal B cell expansion, B cell exchange across the blood-brain-barrier and actual production of antibodies by the analyzed B cells.

Furthermore, we were able to generate 13 recombinant antibodies from CSF B cells and tested these antibodies for antigen specificity in preliminary experiments using antigen microarrays.

Results: By applying single cell analysis on CSF B cells we were able to obtain representative Ig transcriptome repertoires in our melanoma patients with meningeal spread. CSF Ig repertoires showed features of a clonal expansion and multiple mutations to germline; mutations were specifically found in the complementary determining regions suggesting an antigen stimulated affinity maturation within the CSF compartment. Specific antibody peptides overlapping with the CSF B cells transcripts could be derived from each patient's CSF and serum Ig fraction indicating that CSF B cells indeed secrete functional antibodies.

Analyses between the CSF and peripheral B cell Ig transcriptome repertoires did not show a substantial overlap so that an intense exchange of B cells across the blood-brain-barrier seems unlikely. Preliminary results on the antigen specificity reveal potential intracellular antigen targets including one testis cancer antigen.

Conclusions: In summary, our results show evidence for a targeted intrathecal B cell reaction with features of a clonally expanded B cell population in melanoma patients with meningeal carcinomatosis. These B cells secrete antibodies into the CSF but did not show an intense exchange across the blood-brain-barrier suggesting a compartmentalized anti-tumor immune response. Antigen targets of these B cells need to be further determined as they could be valuable targets for therapeutic interventions.



712

Ultrastructural characterization of synaptic input on glioblastoma networks

Rangel Pramatarov¹, Niklas Wißmann¹, Stella Soyka¹, Marc Schubert¹, Ekin Reyhan², Yvonne Yang², Robert Denninger¹, Wolfgang Wick^{2,3}, Frank Winkler^{2,3}, Thomas Kuner¹, Varun Venkataramani^{1,2,3}

¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, Funktionelle Neuroanatomie, Heidelberg, Deutschland; ²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Heidelberg Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland

Background: Gliomas are the most common malignant primary brain tumors in adults. They are characterized by their aggressive infiltrative colonization of the entire brain and their notorious therapeutic resistance rendering them incurable. We recently found that heterogeneous brain tumor networks including neuron-tumor networks are an important hallmark of glioma contributing to the aggressiveness and therapeutic resistance to medical therapy. Therefore, it is of crucial importance to comprehensively characterize these networks on a structural and functional level.

Aims: We aim to provide a conceptual framework for integrating the biological behavior of glioma cells with their ultrastructure. We put our main focus on the ultrastructural characterization of synaptic input onto glioma cells using a novel approach of *in vivo* correlative light and electron microscopy in combination with subsequent machine learning and quantitative analysis.

Question: Our goal is the comprehensive ultrastructural characterization of neuron-glioma synaptic input on stationary, tumor-connected and invasive, tumor-unconnected glioma cells.

Methods: We perform two-photon *in vivo* correlative light and electron microscopy of xenograft mouse models injected with mGFP-labeled human-derived brain tumor cell lines. That allows us to follow the biological behavior of glioma cells over weeks before zooming in on the ultrastructural architecture of whole glioma cells. The fluorescent brain tumor cells are identified unequivocally based on the cell morphology and the three-dimensional spatial arrangement.

Subsequently, the three-dimensional electron microscopy imaging stacks are registered, manually segmented, processed with machine learning algorithms, reconstructed and quantitatively analyzed. We validate the results from the xenograft models with a selected analysis of resected human glioma tissue using anti-human-nestin GFP-staining in combination with correlative high-resolution confocal and electron microscopy.

Results: We established a novel workflow for the simultaneous functional and ultrastructural characterization of whole glioma cells in xenograft models and human resected material. We identified two major glioma cell subtypes based on their biological properties with *in vivo* two-photon microscopy – invasive single tumor cells and stationary tumor cells which are integrated in dense tumor cell networks.

We mostly found common ultrastructural properties of neuron-glioma synapses on invasive single tumor cells and stationary tumor-tumor network integrated cells. However, in-depth analyses also revealed distinct ultrastructural properties of these functionally distinct tumor cell subtypes requiring further investigation.

Conclusions: Gliomas are characterized by their molecular and cellular heterogeneity. Recently, we uncovered heterogeneous brain tumor networks as another layer of cellular heterogeneity. The analyses presented here describe synaptic input on biologically and functionally distinct glioma cell subpopulations with distinct ultrastructural properties requiring further investigation while the basic morphometric characteristics of bona-fide synapses are preserved in these two subpopulations.

This study can serve as a roadmap to a comprehensive characterization of the glioblastoma connectome across large scales with nanometer resolution.

Combination of trofosfamide plus etoposide in recurrent adult-type diffuse gliomas

Teresa Schmidt¹, Sarina Agkatsev¹, Jonas Feldheim¹, Christoph Oster¹, Tobias Blau², Ulrich Sure³, Kathy Keyvani², Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke⁴, Ken Hermann⁵, Cornelius Deuschl⁶, Björn Scheffler⁷, Sied Kebir¹, Martin Glas¹, Lazaros Lazaridis¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Division of Clinical Neurooncology, Essen, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ³Department of Neurosurgery and Spine Surgery, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁴Department of Radiotherapy, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁵Department of Nuclear Medicine, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁶Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁷DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, Essen University Hospital, Essen, Deutschland

Background: Disease relapse almost inevitably occurs in patients with adult-type diffuse glioma. Standard of care treatment options at tumor relapse are still not well defined. Frequently used drugs for adult-type diffuse glioma recurrence include lomustine (CCNU) and bevacizumab. Few studies indicate that the combination of trofosfamide plus etoposide, given their high lipid solubility with good blood-brain barrier penetrance, may be feasible in pediatric glioblastoma patients.

In this retrospective analysis, we determined tolerability and feasibility of combined trofosfamide plus etoposide treatment at disease recurrence of patients with adult-type diffuse glioma.

Methods: We collected clinicopathological data from adult patients with adult-type diffuse glioma treated with the combination of trofosfamide plus etoposide at the Division of Clinical Neurooncology at the University Hospital Essen. Only those patients were considered eligible who received trofosfamide plus etoposide treatment for more than four weeks (one course). Trofosfamide (100mg/m²/day) and Etoposide (25mg/m²/day) was administered orally in a "one week on, one week off" scheme.

A cohort of patients receiving empiric treatment at the investigators' discretion balanced for tumor entity and canonical prognostic factors (number of previous treatments, MGMT (O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase) promoter methylation, IDH (isocitrate dehydrogenase) mutation status, KPS (Karnofsky Performance Score), age, extent of resection) served as control. We collected toxicity data as it pertained to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0) and survival data to explore putative efficacy.

Results: A total of 33 patients were eligible for this analysis. In the IDH wild-type glioblastoma (n=18) subgroup, median progression-free survival (3.8 months versus 2.9 months, HR: 2.09, 95 % CI: 1.010-4.312, p=0.0227; PFS-6: 39 % versus 6 %) and median overall survival (10.4 months versus 5.7 months, HR: 3.05, 95 % CI: 1.393-6.655, p=0.0008) were significantly prolonged as compared to the control cohort. In a multivariable Cox regression analysis, treatment with trofosfamide plus etoposide emerged as statistically significant prognostic marker regarding progression-free survival and overall survival.

We observed high-grade adverse events (CTCAE grade III or higher) in 21 (64 %) of all recurrent glioma patients with hematotoxicity comprising the majority of adverse events (n=18, 86 %). Lymphopenia was by far the most observed hematotoxic adverse event (n=13, 62 %). Among non-hematologic high-grade adverse events was transaminase elevation (n=3, 14 %).

Conclusions: This study provides first indication that the combination of trofosfamide plus etoposide is safe in patients with adult-type diffuse gliomas and may be associated with prolonged survival in adult patients with recurrent IDH wild-type glioblastoma. Our data provide a reasonable rationale for follow-up of a larger cohort in a prospective controlled trial.



775

Investigating safety and efficacy of TTFields prior and concomitant to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma - the PriCoTTF phase I/II trial

Sied Kebir¹, Lazaros Lazaridis², Teresa Schmidt², Christoph Oster², Jonas Feldheim², Martin A. Proescholdt³, Peter Hau³, Anca Ligia Grosu⁴, Dietmar Krex⁵, Daniela Pierscianek², Ulrich Sure², Björn Scheffler⁶, Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke², Martin Glas²

¹University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ³University Hospital Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁴University Hospital Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁵University Hospital Dresden, Dresden, Deutschland; ⁶DKFZ Heidelberg, Essen, Deutschland

Background: The EF-14 phase III trial demonstrated improved survival for patients with newly diagnosed glioblastoma (nGBM) when TTFields therapy was added to adjuvant temozolomide chemotherapy. TTFields at 200 kHz are applied to the tumor utilizing arrays on the patients' scalp. In preclinical studies, a synergistic inhibiting effect on glioblastoma cell proliferation was found for the combination of TTFields and radiotherapy.

Based on these findings, we conduct the phase I/II PriCoTTF trial in adult nGBM patients to investigate the safety and efficacy of TTFields therapy initiated prior and concomitant to radiochemotherapy.

Methods: Per study protocol, TTFields therapy is initiated following surgery and completed wound healing. Continuing throughout radiochemotherapy and adjuvant chemotherapy, TTFields therapy is used for approximately 9 months in total with TTFields rechallenge allowed at recurrence.

Radiotherapy is conducted with arrays applied on the patients' scalp. A total recruitment of 33 patients was sought, with 20 patients in arm A receiving normo-fractionated radiotherapy, and 13 elderly patients in arm B receiving hypo-fractionated radiotherapy. Safety and tolerance are the study's primary endpoint, analyzed by a selection of pre-specified treatment-limiting toxicities (TLTs).

Results: A total of 33 patients have been enrolled. Patients' characteristics were mostly typical for glioblastoma, except for a rather low fraction of patients with gross total resection (GTR, 22.5%). The distribution of adverse events of common toxicity criteria (CTC) grade 3 or higher was comparable to that of established glioblastoma trials. Notably, skin toxicity of CTC grade 3 or higher was quite uncommon (n=2, 6%). As no patient developed TLTs, the study's primary endpoint was met. Median TTFields treatment duration was 8.4 months.

Overall survival data was not mature enough (event rate 48%) to allow for a definite conclusion. Notably, on multivariable Cox regression, the number of days with TTFields adherence of more than 23 hours was independently associated with overall survival (HR 0.96, 95% confidence interval 0.93 - 0.99, p=0.008).

Conclusions: The PriCoTTF trial met its primary endpoint indicating that combined TTFields and radiotherapy is safe and well tolerated. High-grade skin toxicity was quite uncommon and the patients with high TTFields adherence seem to perform particularly well. An extended follow-up is required to provide first estimates regarding putative efficacy. At that point in time, the reduced overall TTFields duration and fraction of patients with GTR need to be factored in.

Fibroblast activation protein: tissue expression, positron-emission tomography uptake, and its prognostic significance in gliosarcomas and glioblastomas.

Christoph Oster¹, Kathy Keyvani², Tobias Blau², Teresa Schmidt¹, Jonas Feldheim¹, Lazaros Lazaridis¹, Ulrich Sure³, Hans-Ulrich Schildhaus⁴, Christoph Kleinschnitz¹, Björn Scheffler⁵, Ken Herrmann⁶, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurology, Division of Clinical Neurooncology, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Institute of Neuropathology, Essen, Deutschland; ³University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurosurgery and Spine Surgery, Essen, Deutschland; ⁴University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Institute of Pathology, Essen, Deutschland; ⁵University Medicine Essen, DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, German Cancer Consortium (DKTK), Germany; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Essen, Deutschland; ⁶University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Nuclear Medicine, Essen, Deutschland

Background: Although histologically distinct, gliosarcomas and glioblastomas are treated according to the same standards. However, as per the fifth edition of the WHO classification for central nervous system tumors, gliosarcoma have been unlisted as a separate disease entity and downgraded to a glioblastoma subtype. Fibroblast activation protein (FAP) is a component of a tumor-specific subpopulation of fibroblasts that play a critical role in tumor growth and invasion. Few case studies suggest an elevated expression of FAP in glioblastoma and a particularly strong expression in gliosarcoma, possibly for its predominant mesenchymal differentiation. However, the prognostic impact of FAP in glioblastoma and gliosarcoma is unclear.

Objectives: This study aims at recapitulating FAP expression in a relatively large and balanced cohort of glioblastoma and gliosarcoma tissue samples. FAP expression will be put into perspective with clinically relevant prognostic factors. Furthermore, correlation with preoperatively obtained FAPI46-PET (approx. 20 tissues) is performed for the first time.

Question: What is the clinical relevance of FAP expression in gliosarcoma and glioblastoma and how does it correlate with FAPI46-PET uptake?

Methods: In a retrospective analysis, patients diagnosed with glioblastoma and the glioblastoma subgroup gliosarcoma, as defined pursuant to the WHO central nervous tumors classification from 2021, were enrolled. Histological examination was performed using immunohistochemical FAP staining and quantitative analysis with standardized FAP Score (0 to 3, with higher values indicating stronger expression). In a subset of patients, FAPI46 PETs have been performed. The SUV values are planned to be correlated with FAP expression in the tumor tissue. Data obtained from immunohistochemical analysis and SUV values are planned to be brought into perspective with clinically relevant prognostic factors, including survival estimates.

Results: A total of 42 patients have been enrolled. The median age of patients at initial diagnosis is 67.6 years in the glioblastoma cohort (n=21) and 58.6 years in the gliosarcoma cohort (n=24). In the glioblastoma and gliosarcoma cohort, 48 % (n=10) and 58 % (n=14) of patients had unmethylated MGMT gene promoter status. On immunohistochemical staining, gliosarcomas expressed significantly more FAP (average FAP Score, 2.3) than glioblastomas (average FAP Score, 0.7, p<0.0001). While in glioblastoma FAP expression was confined to the perivascular space, in gliosarcoma the neoplastic cells themselves - in addition to the perivascular extracellular matrix - expressed FAP. Initial analyses indicate that tissue FAP expression is correlated with tracer uptake on FAPI46-PET.

Conclusions: This study indicates that FAP expression is much more abundant in gliosarcomas as opposed to glioblastomas. The expression pattern, however, differed in that in gliosarcoma also tumor cells expressed FAP. This could open not only a diagnostic but also a therapeutic gap and further challenge the subgrouping of gliosarcomas under glioblastomas as proposed in the most recent WHO classification. Strategic approaches such as 90Y-labelled FAPI-46 radioligand therapy - already in use in other solid tumors - could be a conceivable option for future gliosarcoma therapy. The prognostic role and the association of FAP tissue expression with FAPI46-PET tracer uptake are being investigated and will be reported at the time of abstract presentation.



784

First multicentric real-life experience with the combination of lomustine and temozolomide in newly diagnosed MGMT promoter methylated IDH wildtype glioblastoma

Lazaros Lazaridis¹, Teresa Schmidt¹, Sarina Agkatev¹, Tobias Blau², Dorothee Spille³, Sina Heider⁴, Tim Schulz⁵, Elisabeth Bumès⁶, Christoph Oster¹, Jonas Feldheim¹, Walter Stummer³, Almuth F. Keßler⁵, Clemens Seidel⁴, Peter Hau⁶, Ulrich Sure⁷, Kathy Keyvani², Ulrich Herrlinger⁸, Christoph Kleinschnitz⁷, Martin Stuschke⁹, Ken Herrmann¹⁰, Cornelius Deuschl¹¹, Elke Hattingen¹², Björn Scheffler¹³, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ³Department of Neurosurgery, University Hospital Münster, Münster, Deutschland; ⁴Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁵Department of Neurosurgery, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁶Department of Neurology and Wilhelm Sander-NeuroOncology Unit, University Hospital Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁷Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁸Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology and Center of Integrated Oncology, University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ⁹Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹¹Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹²Institute of Neuroradiology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ¹³DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, University Medicine Essen, Essen, Deutschland

Background: The CeTeG/NOA-09 trial assessed in a randomized phase 3 setting, whether combined treatment of lomustine together with temozolomide was superior to temozolomide treatment alone in newly diagnosed MGMT (O(6)-methylguanine-DNA-methyltransferase) promoter methylated glioblastoma patients. Survival was significantly improved from 31.4 months with temozolomide alone to 48.1 months with the combination of lomustine plus temozolomide. In view of this encouraging data - suggesting this combination could have a significant impact on the survival of newly diagnosed glioblastoma patients - we were curious to assess safety and efficacy of this regimen under real-life conditions.

Methods: We collected clinical and radiographic data from adult newly diagnosed MGMT promoter methylated IDH (isocitrate dehydrogenase) wildtype glioblastoma patients treated at five neuro-oncology centers in Germany. As a requirement for inclusion, first-line treatment with lomustine plus temozolomide had to be performed for at least six weeks (one course). The available radiographic data was independently reviewed by an experienced board-certified neuro-radiologist.

Results: In total, 70 patients were included. Median progression-free survival of the full cohort was 14.4 months and median overall survival was 36.0 months. Patients who received TTFIELDS (Tumor Treating Fields) treatment for eight weeks or longer together with the combination of lomustine plus temozolomide (n=22, 31 %) had a prolonged progression-free survival compared to those patients who received TTFIELDS treatment less than eight weeks or did not receive treatment with TTFIELDS (n=48, 69 %) (21.5 months versus 11.2 months; HR: 2.118, 95 % CI: 1.245-3.605; p=0.0105).

In a multivariable Cox regression analysis the use of TTFIELDS for eight weeks or longer together with the combination of lomustine plus temozolomide as well as the application of at least five courses of CeTeG therapy emerged as independent prognostic factors for progression-free survival and overall survival. Pseudoprogression occurred in n=16 (33 %) of the patients. We observed no treatment related deaths and high-grade hematotoxicity in n=31 (44 %) of the patients.

Conclusions: The results from this multicentric trial that investigated newly diagnosed MGMT promoter methylated IDH wildtype glioblastoma under real-life conditions indicate toxicity and survival estimates comparable to the CeTeG/NOA-09 trial. The use of TTFIELDS for at least eight weeks in combination with this regimen was independently associated with extended progression-free and overall survival.

Precision Neuro-oncology - A Pilot Analysis of Personalized Treatment in Recurrent Glioma

Lazaros Lazaridis¹, Teresa Schmidt¹, Christoph Oster¹, Tobias Blau², Daniela Pierscianek³, Jens Siveke⁴, Sebastian Bauer⁵, Hans-Ulrich Schildhaus⁶, Ulrich Sure³, Kathy Keyvani², Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke⁷, Ken Herrmann⁸, Cornelius Deuschl⁹, Björn Scheffler¹⁰, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ³Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁴Bridge Institute of Experimental Tumor Therapy, West German Cancer Center (WTZ), University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁵Department of Medical Oncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁶Institute of Pathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁷Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁸Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁹Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, University Medicine Essen, Essen, Deutschland

Background: Novel treatment options are urgently needed at disease recurrence of glioma as standard of care treatment options are largely ineffective. The dynamic nature of malignant brain tumors - including cell- and genotype heterogeneity, microenvironmental interactions, subclonal dynamics and plasticity - complicate brain tumor therapy and require individual treatment options. The use of molecularly matched targeted therapies may provide a feasible and efficacious way to treat individual patients based on the molecular tumor profile. Since little information is available on this strategy in neuro-oncology, we retrospectively analyzed the clinical course of 41 patients who underwent advanced molecular testing at disease relapse.

Methods: All adult patients with recurrent glioma under oncologic treatment at the Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology at the University Hospital Essen who underwent advanced molecular testing from January 2017 until December 2020 were considered eligible for this analysis. We performed Sanger sequencing, targeted next generation sequencing, and immunohistochemistry for analysis of potential targets, including programmed death ligand 1, cyclin D1, phosphorylated mechanistic Target of Rapamycin, telomerase reverse transcriptase promoter mutation, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B deletion, or BRAF-V600E mutation. In selected patients, whole exome sequencing was conducted.

Results: The investigation included 41 recurrent glioma patients of which 32 had isocitrate dehydrogenase (IDH) wildtype glioblastoma. Molecular analysis revealed actionable targets in 31 of 41 (76 %) tested patients and 18 patients were treated accordingly (matched therapy group). Twenty-three patients received molecularly unmatched empiric treatment (unmatched therapy group). In both groups, 16 patients were diagnosed with recurrent IDH wildtype glioblastoma. The number of severe adverse events was comparable between the therapy groups. Regarding the IDH wildtype glioblastoma patients, median progression-free survival (mPFS) and median overall survival (mOS) were longer in the matched therapy group (mPFS: 3.8 versus 2.0 months, HR: 2.39, 95 % CI: 1.1-5.1, p=0.0057; mOS: 13.0 versus 4.3 months, HR: 2.14, 95 % CI: 0.94-4.88, p=0.0357).

Conclusions: Our pilot analysis indicates that molecularly matched targeted treatment is well tolerated and associated with prolonged survival in recurrent glioma compared to molecularly unmatched empiric treatment options. This data provide a very reasonable rationale for follow-up of a larger cohort of molecularly stratified glioblastoma patients in a prospective controlled trial.



816

Multi-omic analyses of integrated cohorts reveal methylome, proteome and N-glycan signatures of brain cancer subtypes

Hannah Voß¹, Shweta Godbole¹, Simon Schlumbohm², Matthias Dottermusch¹, Philipp Neumann², Bojia Peng¹, Christoph Krisp¹, Ulrich Schüller¹, Hartmut Schlüter¹, Julia Neumann¹

¹University Medical Center Hamburg Eppendorf, 20251, Deutschland; ²Helmut-Schmidt Universität, Hamburg, Deutschland

Investigating the proteome can add a significant layer of information to manifold existing methylation, mutation, and transcriptome data on brain tumors, as proteins represent the pharmacologically addressable phenotype of a disease. Small cohorts limit the usability and validity of statistical methods, and variable technical setups and high numbers of missing values make data integration from public sources challenging. Using a newly developed framework, being able to reduce batch effects without the need for data reduction or missing value imputation, we show –based on in-house and publicly available datasets– successful integration of proteomic data across different tissue types, quantification platforms, and technical setups.

Using this approach, we identify new proteomic subtypes for major brain tumor entities. Integrating the methylome and proteome revealed new subtype-specific molecular signatures and related pathways for each group, including differences in the abundance of N-Glycosylation associated proteins.

Based on these findings, we performed mass spectrometry based differential N-Glycane analysis that enabled for the first time the characterization of the N-Glycan landscape for different proteomic brain tumor subtypes, potentially leading to the identification of new diagnostic markers and therapeutic targets in the future.

835

Neuronal mechanisms of glioblastoma cell invasion

Varun Venkataraman^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurologie, Heidelberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für funktionelle Neuroanatomie, Heidelberg, Deutschland; ³Deutsches Krebsforschungszentrum, Experimentelle Neuroonkologie, Heidelberg, Deutschland

Background: Incurable gliomas are characterized by their infiltration into the whole brain. We recently described membrane protrusions of glioma cells called tumor microtubes as a novel structure contributing to glioma cell invasion. A subpopulation of glioblastoma cells forms a functional and therapy-resistant tumor cell network interconnected by tumor microtubes (TMs), while other subpopulations appear unconnected to other glioma cells. The biological role of glioblastoma cells lacking connections with each other remains unclear. Furthermore, the role of the recently described neuroglial synapses for this subpopulation is enigmatic.

Aims: This study aims to overlay the molecular, cellular and functional heterogeneity of glioma cells with patient-derived xenograft models and patient data to uncover which cell states of glioma cells are responsible for glioma cell invasion and how this knowledge can be potentially used for clinical translation.

Hypothesis: Tumor cells lacking connections with other tumor cells and astrocytes drive glioblastoma cell invasion by neuronal mechanisms fueled by neuroglial synaptic input.

Methods: In this study, a novel workflow is developed to overlay molecular and functional states of glioblastoma cells for a comprehensive study of multidimensional tumor cell heterogeneity and its relation to multicellular connectivity and capacity for brain invasion. A novel methodological approach for longitudinal time lapse imaging of migrating glioblastoma cells *in vivo* was employed to unravel cellular and subcellular structures responsible for brain colonization.

The effect of neuronal activity on glioma cell invasion was investigated with optogenetically stimulating neurons and with an anesthesia experimental paradigm. Lastly, single-cell RNA-sequencing as well genetic and pharmacological perturbations were used to understand the molecular and cellular mechanisms of glioma cell invasion.

Results: Molecular and morphological time-lapse in-vivo imaging showed that glioma cells lacking connections to other tumor cells and astrocytes were identified as main drivers of glioma invasion. These glioma cells were enriched for neuronal, neural progenitor-like, and non-mesenchymal-like cell states as characterized with single-cell RNA-sequencing. Sparse, infiltrative regions enriched with such unconnected, invasive glioma cells evolve over time into regions with connected, stable glioma cell networks reflected by molecular cell state changes that can be also found in resected material from patients.

Furthermore, mechanisms of glioma cell invasion comparable to immature neuron migration modes during brain development corresponded to another layer of neuronal-like features. Lastly, neuronal activation followed by stimulation of neuroglial synapses increased glioma cell invasivity by stimulating TM turnover, TM formation and TM branching.

Conclusions: In summary, three layers of neuronal features of glioblastoma cell invasion were discovered. This novel concept of glioblastoma cell state heterogeneity and how it relates to brain development illustrates parallels between neuronal mechanisms and incurable glioblastoma. This opens potential, novel avenues for clinical-translational approaches to target this intractable disease.

957

Nachweis chromosomaler Aberrationen in zellfreier DNA aus dem Liquor von Patienten und Patientinnen mit neuroonkologischen Erkrankungen

Pia Zeiner^{1,2,3,4,5}, Katharina Filipi^{3,4,5,6}, Julia Beck⁷, Hans Urban^{1,2,3,4,5}, Svenja Klinsing^{1,2}, Kai U. Chow^{3,8}, Joachim P. Steinbach^{1,3,4,5}, Ekkehard Schuetz⁷, Patrick N. Harter^{3,4,5,6}, Michael W. Ronellenfisch^{1,2,3,4,5}

¹Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ²Department of Neurology, University Hospital, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ³University Cancer Center (UCT) Frankfurt, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁴German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁵Frankfurt Cancer Institute (FCI), University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁶Institute of Neurology (Edinger-Institute), University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁷Chronix Biomedical - Oncocyte, Goettingen, Deutschland; ⁸Ambulantes Krebszentrum, Private Practice for Hematology and Oncology, Frankfurt/Main, Deutschland

Die Diagnostik bildgebend unklarer aber potentiell neoplastischer Läsionen im Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS) ist herausfordernd. Dem hohen Maß an diagnostischer Sicherheit durch operative Maßnahmen steht ein relevantes peri- und post-interventionelles Komplikationsrisiko gegenüber. Die Untersuchung von *Liquid Biopsies*, also Proben aus Körperflüssigkeiten wie dem Liquor, bietet den Vorteil weniger invasiv Parameter zur Diagnosestellung sowie prognostischen und prädiktiven Einordnung zu erheben. Die Möglichkeit serieller *Liquid Biopsies* zur longitudinalen Verlaufsuntersuchung stellt eine zusätzliche Erweiterung des diagnostischen Fensters dar. Die Untersuchung des Liquorkompartiments erhöht bei Patienten mit Tumoren des ZNS die diagnostische Sensitivität gegenüber der Untersuchung von Blutproben. Zellfreie DNA (cfDNA) wurde aus Liquor *Liquid Biopsies* isoliert. Chromosomale Aberrationen als Kernmerkmal von Krebszellen wurde mittels *shallow whole-genome sequencing* untersucht. Im Vortrag sollen das diagnostische Verfahren sowie Pilotdaten zur Detektion chromosomaler Aberrationen in cfDNA aus dem Liquor von Patienten mit neuroonkologischen Erkrankungen vorgestellt werden.



“Asking the right questions”: Eine explorative Studie zu subjektiven kognitiven Einschränkungen und objektiven kognitiven Testleistungen nach Therapie eines Glioms

Milena Pertz¹, Kathleen Jetschke², Thomas Kowalski¹, Kirsten Schmieder², Uwe Schlegel¹, Dorothea Miller²

¹Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Klinik für Neurochirurgie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Patienten und Patientinnen mit Gliomen WHO-Grad II-III können dank multidisziplinärer tumorspezifischer Therapien mehrere Jahre überleben. Die Lebensqualität innerhalb dieser Jahre wird durch viele Faktoren beeinflusst: Neben objektivierbaren neurokognitiven Defiziten kommt es bei diesen oft jüngeren Patienten und Patientinnen häufig zu subjektiven neurokognitiven Einschränkungen. Diese lassen sich jedoch nicht zwingend mit neuropsychometrischen Testungen abbilden, sodass deren zuverlässige Erfassung erforderlich wird.

Ziele: Diese explorative Studie sollte ermitteln, in welchen spezifischen kognitiven Funktionsbereichen Patienten und Patientinnen nach einer tumorspezifischen Therapie subjektive Einschränkungen wahrnehmen und ob diese mit standardisierten neuropsychologischen Testungen erfasst werden.

Methoden: Es wurden 13 Gliompatienten und -Patientinnen (7 männlich, 6 weiblich) ausgewertet, welche im Rahmen der klinischen Versorgung präoperativ und nach der Therapie mit standardisierten neuropsychologischen Tests untersucht wurden. Das Kollektiv umfasste fünf diffuse Astrozytome, drei Oligodendrogliome und ein pleomorphes Xanthoastrozytom (WHO-Grad II) sowie zwei anaplastische Astrozytome und zwei anaplastische Oligodendrogliome (WHO-Grad III). Die subjektiven kognitiven Beschwerden wurden in Bezug auf Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen sowie Fatigue postoperativ mit standardisierten Fragebögen erfasst und mit Einschätzungen von gesunden Personen aus Validierungsstudien verglichen ($p = .05$). Der Zusammenhang von subjektiven Einschränkungen und neuropsychologischen Testleistungen wurde in der Gesamtkohorte ermittelt ($p_{\text{koriert}} = .01$).

Ergebnisse: In der standardisierten neuropsychologischen Testung wiesen drei Patienten und Patientinnen posttherapeutisch neue Defizite auf. Drei weitere Patienten und Patientinnen zeigten sowohl objektivierbare Leistungsverschlechterungen als auch Leistungsverbesserungen. Bei sechs Patienten und Patientinnen waren die präoperativen Einschränkungen posttherapeutisch weiterhin objektiv nachweisbar, wohingegen ein Patient posttherapeutisch weiterhin uneingeschränkt war.

In den Fragebögen zeigten sich signifikant erhöhte Werte für Fatigue (körperlich $p = .004$, emotional $p = .031$) und Einschränkungen exekutiver Funktionen (kognitiv $p = .017$, emotional $p = .024$). Die subjektiven kognitiven Beschwerden zeigten geringe Zusammenhänge zu den standardisierten neuropsychologischen Testleistungen. Einzig für Aufmerksamkeit (Wortflüssigkeit phonematisch, $p = .002$) und exekutive Funktionen (phasische Alertness, $p = .007$) ergaben sich signifikante Zusammenhänge zu objektiven Testleistungen.

Schlussfolgerungen: Eine ausschließliche neuropsychologische Untersuchung spiegelt die alltagsrelevanten Einschränkungen der Patienten und Patientinnen höchstwahrscheinlich nicht adäquat wider. Diese Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der geringen Größe der hochselektiven Kohorte als erster explorativer Schritt betrachtet werden. Die Verwendung spezifischer Fragebögen sowie die Berücksichtigung psychosozialer Funktionen könnten zukünftig eine umfassendere Beurteilung relevanter Einschränkungen ermöglichen.

Intrathekale Trastuzumabtherapie einer Meningeosis carcinomatosa bei HER2/neu positivem Adenomkarzinom des Magens

Michaela Butryn^{1,2}, Claudius Bartels³, Christin Campe³, Aiden Haghikia³, Marino Venerito⁴, Verena Keitel⁴, Christian Müller⁴

¹Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung, Magdeburg, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE), Standort Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ³Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; ⁴Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die Meningeosis carcinomatosa ist eine seltene Manifestation bei Patienten und Patientinnen mit Magenkarzinom mit insgesamt schlechter Prognose. Die leitliniengerechte Therapie empfiehlt die intrathekale Methotrexat-Gabe (MTX i.th.) und Ganzhirnbestrahlung. Trastuzumab ist ein für Her2/neu-positive Mamma- und Magenkarzinome zugelassener humanisierter monoklonaler Antikörper. Während die intrathekale Applikation von Trastuzumab bei cerebralen Metastasen oder einer Meningeosis carcinomatosa im Rahmen des Mammakarzinoms in Einzelfallberichten einen positiven Einfluss auf die Prognose hatte, existieren bislang keine sicheren Daten in der Behandlung von Patienten und Patientinnen mit einer Magenkarzinom-assoziierten Her2/neu-positiven Meningeosis carcinomatosa. Wir präsentieren einen der ersten Fälle mit dieser Behandlungsmethode nach erfolgreicher neoadjuvanter systemischer Chemotherapie und R0-Resektion des Magenkarzinoms.

Fallbericht: Bei einem 62jährigen Mann wurde 2021 nach erfolgter Diagnostik bei unklaren Unterbauchschmerzen und Teerstuhl ein mäßig- bis geringgradig differenziertes Adenokarzinom des Magens vom intestinalen Typ nach Laurén mit immunhistochemischem Nachweis einer HER2/neu-Expression (3+) gesichert. Nach Ausschluss von Fernmetastasen und einer Peritonealkarzinose erfolgte in neoadjuvanter Intention die Gabe von vier Zyklen Chemotherapie nach dem FLOT-Schema mit anschließender transhiataler, totaler Gastrektomie und Lymphadenektomie.

Unter der Neoadjuvanz zeigte sich histologisch ein gutes Therapieansprechen (ypT3 ypN0(0/18) L0 V0 Pn0 M0 R0) mit weniger als 10% vitalen Tumorzellen. Zwei Wochen später entwickelte der Patient anhaltende Kopfschmerzen sowie eine Anfallsserie tonisch-klonischer epileptischer Anfälle. Im cMRT zeigte sich eine globale, infratentoriell betonte, pathologische Kontrastmittelaufnahme der Meningen, wohingegen diese in der übrigen Spinoaxis nicht nachweisbar war. Solide Metastasen oder cerebrale Filiae fanden sich nicht. Liquordiagnostisch zeigte sich eine Meningeosis carcinomatosa mit immunzytochemischem Nachweis einer HER2/neu-Expression.

Es folgte die Initiierung einer intrathekalen MTX-Therapie sowie fraktionierten Ganzhirnbestrahlung. Nach insgesamt 13 Zyklen konnte eine Reduktion der pathologischen Liquorzellzahl und der Kontrastmittelaufnahme im cMRT erreicht werden. Im Verlauf entwickelte der Patient jedoch eine bilaterale, schmerzhafte Armplexusparesie, eine progrediente Gang-ataxie, eine Zunahme der Frequenz der epileptischen Anfälle und neue kognitive Defizite. Sowohl liquordiagnostisch als auch bildmorphologisch war ein erneuter Progress der Meningeosis carcinomatosa nachweisbar.

Unter diesen Umständen entschieden wir uns im Rahmen eines individuellen Heilversuchs für die intrathekale Trastuzumab-Gabe parallel zur fortgeführten MTX-Therapie, welche gut vertragen wurde und worunter eine Stabilisierung der Liquor- und MRT-Befunde erreicht werden konnte. Klinisch verschlechterte sich der Patienten und Patientinnen jedoch und verstarb 8 Wochen nach Eskalation der Behandlung.

Schlussfolgerung/Diskussion: Wir beschreiben einen der ersten Fälle einer additiven intrathekalen Trastuzumab-Applikation zur Therapie einer Meningeosis carcinomatosa bei Magenkarzinom nach Versagen der Standardtherapie mit MTX. Es konnte hierunter eine Stabilisierung der paraklinischen Befunde erreicht werden. Es sind weitere, kontrollierte Studien zur frühzeitigen, auch kombinierten Behandlung mit Trastuzumab bei Her2/neu-positiver Meningeosis carcinomatosa bei Patienten und Patientinnen mit Magenkarzinom notwendig, um einen möglichen Effekt beurteilen zu können.



Molecular and clinical refinement of atypical neurofibromas

Catena Kresbach¹, Inka Ristow², Sina Neyazi^{3,4}, Alicia Eckhardt³, Helena Bode³, Said Farschtschi⁵, Lennart Well², Reinhard E. Friedrich⁶, David Reuss⁷, Christian Hagel¹, Victor-Felix Mautner⁵, Ulrich Schüller^{1,3}

¹Institute for Neuropathology, Department of Diagnostics, Hamburg, Deutschland; ²Department of Radiology, Hamburg, Deutschland; ³Research Institute Children's Cancer Center Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁴Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hamburg, Deutschland; ⁵Department of Neurology, Hamburg, Deutschland; ⁶Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamburg, Deutschland; ⁷Department of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland

Background: Neurofibromatosis Type 1 (NF1) is a tumor predisposition syndrome that causes a broad spectrum of benign and malignant tumors. Plexiform neurofibromas (PN) affect approximately 50% of NF1 patients. Some patients also develop atypical neurofibromas (ANF), and it is believed that PN may develop into ANF and ANF have the potential to progress into malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) by so far unknown mechanisms. Therefore, the secure identification and characterization of ANF lesions may be of high importance for risk adapted patient care and could help to reduce the mortality of NF1 patients.

Purpose and aims: Based on small series, different histological and MRI criteria have been proposed to identify "atypical neurofibromas" (ANF) or "atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biological potential" (ANNUBP), but a satisfying consensus definition has not yet been reached. Most importantly, a thorough molecular and clinical characterization, which may also shed light on the sequence of peripheral nerve sheath tumors, is missing to date.

The aim of this study is to identify robust diagnostic markers for ANF and indicators for lesions at risk for malignant transformation.

Methods: Global DNA methylation profiling, which has emerged as a powerful tool for the classification of nervous system tumors, was performed in a series of 30 histologically defined ANF and integrated with clinical data. Data from 42 MPNST, 4 low grade MPNST, 24 neurofibromas, and 76 schwannomas served for comparative purposes.

Results: 25/26 patients with available clinical data fulfilled clinical NF1 criteria. Median age at ANF diagnosis was 22.5 years with a slight predominance of male age. 4/26 of patients also developed a MPNST. 5/30 tumors showed loss of *CDKN2A/B* as detected by inferring copy number profiles from global DNA methylation data.

Unsupervised hierarchical clustering as well as *t*-distributed stochastic neighbor embedding (*t*-SNE) analysis of DNA methylation data indicated that ANF cluster separately from MPNST and form a molecularly distinct class together with low grade MPNST, close to schwannoma and neurofibroma. Few ANF clustered closest to bland neurofibroma indicating possible incorrect diagnostic interpretation based on histology.

Conclusions: While histological identification of ANF is challenging and rater-dependent, our results indicate that global DNA methylation analysis can provide a promising tool to unambiguously distinguish NF with differing extend of histopathological atypia from bland NF and MPNST. Further molecular workup including NGS as well as clinical characterization of affected patients are ongoing and will contribute new insight into ANF that allows standardized identification and risk interpretation of ANF in order to improve patient care.

A transcriptomic roadmap for Cancer Neuroscience

Marc Schubert^{1,2}, Wolfgang Wick^{2,3}, Thomas Kuner¹, Frank Winkler^{2,3}, Varun Venkataramani^{1,2,4}

¹Institute for Anatomy and Cell Biology, Heidelberg University, Department of Functional Neuroanatomy, Heidelberg, Deutschland; ²German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Clinical Cooperation Unity Neurooncology, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Deutschland; ³Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Cancer Neuroscience is an emerging field at the intersection of neuroscience and oncology based on seminal findings that describe the influence of the nervous system on tumor development and progression. In brain tumors, neuronal activity drives brain tumor genesis and progression through synaptic and paracrine mechanisms. In extracranial tumor entities, effects of the nervous system on tumor cells have been described as well. It could be observed that the autonomous nervous system and also sensory nerves can be involved in tumorigenesis and tumor progression.

However, the exact mechanisms explaining the effects of the nervous system on development and progression of cancers are poorly understood. To detect common interaction mechanisms between the nervous system and cancer cells, despite differences between entities and intra-tumoral heterogeneity, large scale comparative analyses are needed.

Aim: To perform large scale single-cell transcriptomic analyses to detect possible nerve-tumor interactions across multiple tumor entities, to understand mechanisms of interactions between the nervous system and cancer.

Methods: We performed large-scale transcriptomic analyses of single cell RNA-expression data across multiple tumor entities.

Results: Single cell RNA-seq datasets of 24 tumor types were investigated. Based on the comprehensive literature on neuron-neuron interactions and heterotypic neuronal communication, we created a gene panel consisting of genes that are involved in potential interaction mechanisms between the nervous system and tumors. We examined the tumor gene expression profiles to detect tumor cell clusters with enriched gene expression relevant for neuron-cancer communication.

To understand whether neuron-tumor communication specific metamodules exist that are characterized by the same underlying gene expression patterns across tumors, we unbiasedly compared pan-cancer single-cell RNA-sequencing data with each other, based on potential interactions with the nervous system. Indeed, similar patterns could be observed across entities in a subpopulation of cancer entities. Closely related gene signatures could be found across tumor entities especially regarding neurotransmitters and neurotrophic factors. Some of the molecular drivers of these signatures have been previously described to be drivers of tumor progression. This suggests that common mechanisms of neuron-cancer communication exist across certain entities revealing potential basic mechanisms of tumorigenesis and tumor progression.

Furthermore, we could observe that even in extracranial tumor entities potential synaptic interactions between neurons and tumor cells could play a role for the tumor biology.

Conclusion: We developed a transcriptomic roadmap and were able to detect multiple gene expression patterns with potential tumor biological roles for neuron-tumor interactions across entities including a potential role for malignant synapses outside the brain. This work delineates a clear map for the field of Cancer Neuroscience, further preclinical work and a path to clinical translation.



304

Systematic review of phase III trials in newly diagnosed glioblastoma 2005-2021

Christoph Oster¹, Lazaros Lazaridis¹, Jonas Feldheim¹, Teresa Schmidt¹, Christoph Kleinschnitz¹, Sied Kebir¹, Martin Glas¹
Sied Kebir and Martin Glas shared last authorship.

¹University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, Essen, Deutschland

Background: Despite a plethora of studies since the EORTC/NCIC trial in 2005, glioblastoma (GBM) prognosis remains poor. We here identify and compare glioblastoma phase III trials in terms of efficacy and baseline characteristics in an attempt to summarize the experience of the past 16 years.

Methods: A systematic literature search using PubMed and ClinicalTrials.gov was conducted to provide an overview of clinically relevant GBM phase III trials (years 2005-2021) of adult patients younger than 70 years of age. Search results were screened according to predefined inclusion criteria and either excluded or included in further analysis on study design, baseline characteristics, and survival results.

Results: Eleven trials from the literature and clinical trial database fulfilled the search criteria. Among these trials, a total of three GBM phase III trials reported overall survival (OS) benefit, including the EORTC/NCIC study (NCT00006353), EF-14 (NCT00916409) and CeTeG/NOA09 (NCT01149109). All three studies demonstrate similar hazard ratios, which translate into risk reduction of about 40%.

Furthermore, low toxicity profile and mostly preserved quality of life were attributed to the treatments tested.

Looking at the study designs, eight out of eleven trials were open label randomized trials, including all of the positive ones, and only three negative trials employed treatment blinding and a placebo control. Canonical baseline characteristics (extent of resection, age, gender, MGMT promoter methylation status) did not significantly differ between positive and negative trials. IDH mutation status was analyzed in only two trials, each showing a small percentage of IDH-mutant tumors only.

Conclusion: This analysis on GBM phase III trials conducted between 2005 and 2021 revealed that the majority of trials did not show a significant improvement in overall survival. CeTeG/NOA-09 and EF-14 are the only two studies with positive overall survival outcome since the EORTC/NCIC trial in 2005.

321

Hochdosis-Chemotherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei rezidierten oder therapierefraktären primären ZNS Lymphomen: Eine retrospektive monozentrische Analyse von Langzeitüberleben, Prognosefaktoren und Toxizität

Sabine Seidel¹, Verena Nilius-Eliiwi², Thomas Kowalski¹, Deepak Vangala², Uwe Schlegel¹, Roland Schroers²

¹Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Hämatookologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HCT-ASCT) ist eine effektive Therapieoption bei Rezidiven primärer ZNS Lymphome (PZNSL) und im Falle von Refraktärität des Lymphoms auf eine konventionelle systemische Chemotherapie, allerdings qualifiziert nur ein Teil der Patienten für eine derart intensive Therapie.

Ziele und Fragestellung: Es erfolgte die Analyse der Überlebenszeiten, der Prognosefaktoren sowie der Toxizität unter besonderer Berücksichtigung des Lebensalters (n=33 < 65 Jahre; n=26 ≥ 65 Jahre) von 59 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem PZNSL (r/r PZNSL).

Methoden: Im Rahmen dieser Studie wurden 59 konsekutive Patienten mit r/r PZNSL retrospektiv analysiert, bei denen zwischen Januar 2005 und Dezember 2021 in unserer Klinik eine HCT-ASCT geplant wurde.

Ergebnisse: Das mediane Follow-Up betrug 66 Monate (95 % KI 23-109 Monate). Das mediane Alter war 63 Jahre (29-76 Jahre) und der mediane Karnofsky-Index 80 (30-100). In der Gesamtgruppe von 59 Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 14 Monate (95 % KI 2-26 Monate, *Abbildung 1*), die 1-Jahres-, 2-Jahres und 5-Jahres-Überlebensraten waren 53,6 %, 50,2 % und 47,5 %. Für die 50/59 Patienten (84,7 %), die die HCT-ASCT komplettierten, waren das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate (95 % KI 2-20 Monate, *Abbildung 2*) und das mediane Gesamtüberleben 31 Monate (95 % KI 0-90 Monate, *Abbildung 3*). Die 1-, 2-, und 5-Jahres-Überlebensraten in dieser Gruppe waren 61,3 %, 50,2 % und 47,5 %.

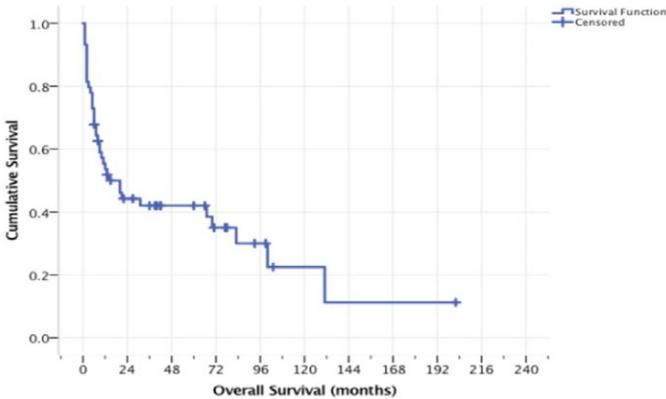


Abbildung 1: Gesamtüberleben aller Patientinnen und Patienten (n=59)

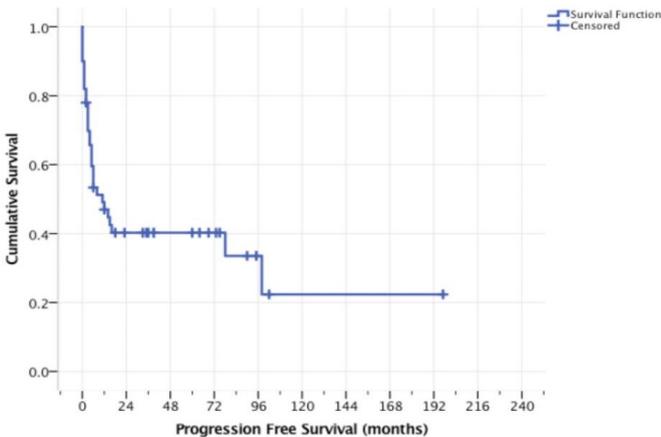


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben der Patienten und Patientinnen mit kompletzierter Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (n=50)

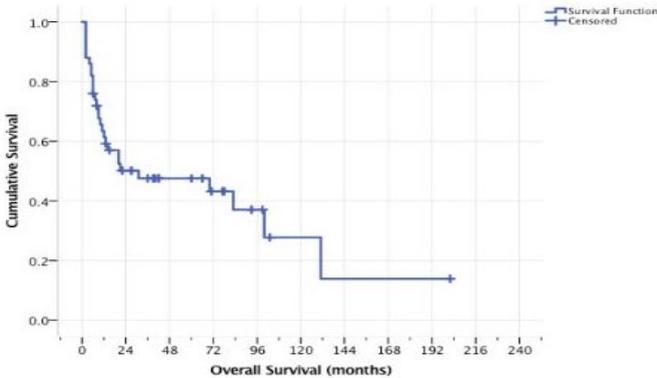


Abbildung 3: Gesamtüberleben der Patienten und Patientinnen mit kompletierter Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (n=50)

Sechs (10,2 %) Therapie-assoziierte Todesfälle traten auf, einer während der Induktions-Chemotherapie und fünf während der HCT-ASCT. Das Lebensalter (< 65 Jahre vs. > 65 Jahre) hatte in dieser Patientenkohorte keine prognostische Bedeutung. In der univariaten Analyse waren der Karnofsky-Index (□ 80: medianes Gesamtüberleben 100 Monate [95 % KI 5-195]; < 80: medianes Gesamtüberleben 8 Monate [95 % KI 0-18], p=0.017) und der Remissionsstatus vor HCT-ASCT (medianes Gesamtüberleben 83 Monate [95 % KI 55-111] bei kompletter oder partieller Remission, medianes Gesamtüberleben 13 Monate [95 % CI 4-22] bei stabiler Erkrankung oder Progress vor HCT-ASCT, p=0.024) prognostisch signifikant. In der multivariaten Analyse waren ein Karnofsky-Index □ 80 (p=0,045) und männliches Geschlecht mit einem längeren medianen Gesamtüberleben assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die HCT-ASCT zeigte sich effektiv in dieser Kohorte rezidivierender und refraktärer PZNSL Patienten und war mit mäßiger Toxizität und langfristigem Überleben bei circa der Hälfte der Patienten verbunden. Der klinische Zustand, der Remissionsstatus vor HCT-ASCT und das Geschlecht waren von prognostischer Bedeutung, wohingegen das Alter dieser sorgfältig selektierten Patienten kein prognostischer Faktor war.

Ein Antisense Oligonukleotid gegen die Bildung von Tumor Microtubes in Glioblastomzellen

Sophie Elisabeth Weil^{1,2}, Daniel Dominguez Azorín^{1,2}, Erik Jung^{1,2}, Josie Higgins³, Jill Reckless³, Nigel Ramsden³, Peter Keller³, David Grainger³, Wolfgang Wick^{1,2}, Frank Winkler^{1,2}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg, Deutschland; ²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Klinische Kooperationseinheit Neuroonkologie, Heidelberg, Deutschland; ³Divide & Conquer, Babraham, United Kingdom

Hintergrund: Glioblastome sind hochgradig therapieresistente Tumore bei deren Behandlung im Gegensatz zu anderen Tumoren in den vergangenen Jahren keine durchschlagenden Erfolge in der Verbesserung der tumorspezifischen Therapie erzielt werden konnten. Die Entdeckung von Tumor Microtubes als Zellfortsätze in Glioblastomzellen, die zur Vernetzung der Zellen und dabei zur Resistenz gegen die bestehenden Standardtherapien beitragen, erweitern das grundlegende biologische Verständnis dieser Tumorentität und bieten einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt. Daraufhin wurde ein Antisense Oligonukleotid entwickelt, das die Translation eines Proteins, welches in der Entstehung und Funktion der Tumor Microtubes eine wichtige Rolle spielt, hemmt.

Ziele: Ziel dieser Studie war die Etablierung und Testung eines Antisense Oligonukleotids gegen einen wichtigen Faktor in der Funktion von Tumor Microtubes im Xenograft-Mausmodell hinsichtlich der Wirksamkeit in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Fragestellung: Ist das Antisense Oligonucleotid gegen ein Protein der Bildung von Tumor Microtubes wirksam und kann die Vernetzung von Tumorzellen reduzieren, sodass die Effizienz der tumorspezifischen Therapie, hier Strahlentherapie, steigt?

Methoden: Verwendet wurde ein Xenograft-Mausmodell, in welches humane fluoreszierende Glioblastomzellen unter ein chronisches kraniales Fenster implantiert und anschließend diese longitudinal in der Multiphotonenlasermikroskopie gemessen wurden. Zusätzlich wurde die lokale und kontinuierliche Applikation von Therapeutika mittels einer Mikropumpe zur Umgehung der Blut-Hirn-Schranke etabliert und mittels Multiphotonenlasermikroskopie über bis zu sieben Wochen nachverfolgt. Dann wurde die Behandlung mittels Antisense Oligonukleotid in Kombination mit einer Strahlentherapie in vivo getestet und die Tumorlast sowie die Proteinexpression im Gewebe nach Therapie in einer immunhistochemischen Auswertung gemessen.

Ergebnisse: Die lokale Therapie mit dem Antisense Oligonukleotid ist technisch durchführbar und für das Versuchstier gut verträglich. Sie bietet die Möglichkeit Medikamente sicher und über bis zu vier Wochen unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke direkt in das zentrale Nervensystem zu applizieren. Der Nachweis des fluoreszenten Antisense Oligonukleotid im Gehirngewebe gelingt über viele Wochen, was auf eine hohe Stabilität des Medikaments hindeutet.

In Kombination mit einer Strahlentherapie zeigten die behandelten Versuchstiere im Verlauf eine geringere Tumorlast als die Kontrolltiere, welche nur mit einer Strahlentherapie behandelt wurden. Das durch das Antisense Oligonukleotid herunterregulierte Protein der Tumor Microtube Entstehung war nach Behandlung im Gehirn zu geringerem Maße nachweisbar, während das Ausmaß des Nachweises des noch vorhandenen Proteins mit der Tumorgroße korrelierte.

Schlussfolgerungen: Nach bereits erfolgreicher Verwendung von anderen Antisense Oligonukleotiden in der Neurologie und dem dringenden Bedarf an verbesserten Therapieoptionen für Glioblastome eröffnet sich mit der Entwicklung eines Antisense Oligonukleotid gegen einen Faktor der Bildung von Tumor Microtubes in Glioblastomzellen eine neue Therapieoption mit translationalem Potenzial. Weitere Studien sind nötig, um die ersten Daten zu der Effektivität und Sicherheit zu festigen.



423

Risikostratifizierung von neurologischen Komplikationen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Emily Narten¹, Nora Möhn¹, Laura Duzzi¹, Susann Mahjoub¹, Imke Grimmelmann², Ralf Gutzmer³, Gernot Beutel⁴, Sven Schuchardt⁵, Walter Zobl⁵, Philipp Ivanyi⁵, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hauttumorzentrum Hannover (HTZH), Hannover, Deutschland; ³Universitätsklinikum Minden, Klinik für Dermatologie, Allergologie, Venerologie und Phlebologie, Minden, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland; ⁵Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Institut für Bio- und Umweltanalytik, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) sind ein fester Bestandteil der Therapie bei Tumorentitäten mit zuvor schlechter Prognose wie dem metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Der Wirkmechanismus von ICI beruht darauf, dass insbesondere zytotoxische T-Zellen aktiviert werden und so eine verstärkte zelluläre anti-Tumor-Antwort generiert wird. Diese verstärkte T-Zell-Aktivität kann sich allerdings auch gegen körpereigenes Gewebe richten und Autoimmunreaktionen hervorrufen. Insbesondere neurologische autoimmune Nebenwirkungen stellen ein Problem dar, da sie häufig zu spät erkannt werden und zu bleibenden Folgeschäden bzw. sogar zum Tod führen können.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, in einer prospektiven Kohorte die Inzidenz therapieassoziiertes neurologischer Beschwerden zu ermitteln und diese genau zu charakterisieren. Auch nicht-neurologische autoimmunvermittelte Nebenwirkungen werden berücksichtigt und miterfasst. In einem zweiten Schritt sollen Biomarker Analysen für eine verlässliche prätherapeutische Risikostratifizierung identifiziert werden.

Fragestellung: Wie hoch ist die tatsächliche Inzidenz autoimmuner neurologischer Nebenwirkungen unter ICI-Therapie? Gibt es einen verlässlichen Biomarker, der prätherapeutisch eine Vorhersage der Auftretenswahrscheinlichkeit autoimmuner Nebenwirkungen erlaubt?

Methoden: Seit 2019 wird in der Immunonkologischen Arbeitsgruppe (ICOG CCC-H) der MHH eine prospektive Kohorte von ICI-Patienten und -Patientinnen aufgebaut. Alle Patienten und Patientinnen werden vor Therapiebeginn ausführlich neurologisch untersucht. Unter der Therapie erfolgen regelmäßige Follow-Up-Untersuchungen bis zur Abschlussvisite (6 Monate nach Therapiebeginn) mit Blutentnahmen und standardisierten klinischen Tests. Mit Hilfe des biocrates MxP[®] Quant 500 Kit erfolgte eine gezielte Untersuchung des Metabolom-Profiles im Serum von Patienten und Patientinnen, die unter der Therapie schwerwiegende autoimmune Nebenwirkungen entwickelten, im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne Nebenwirkungen.

Ergebnisse: Bisher konnten 227 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Davon haben 122 Patienten und Patientinnen die Abschlussvisite absolviert. In insgesamt 90/227 Fällen (40 %) kam es zu neurologischen Symptomen. Nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Einteilung erlitten 54/227 (24 %) Patienten und Patientinnen nur milde neurologische Symptome vom Grad 1. Weitere 25/227 (11 %) Personen zeigten moderate Nebenwirkungen, die als Grad 2 klassifiziert wurden. Die entscheidenden schweren Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3) traten bei 10/227 (4 %) der behandelten Patienten und Patientinnen auf. Bei einem weiteren Patienten (0,4 %) kam es zu lebensbedrohlichen neurologischen Komplikationen (CTCAE Grad 4). Die Ergebnisse der Biomarker Analysen sind aktuell noch in Bearbeitung.

Schlussfolgerungen: Die Inzidenz schwerer neurologischer Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-4) unter ICI-Therapie liegt in unserer Kohorte über den in der Literatur angegebenen Zahlen. Ein Grund hierfür kann das engmaschige Monitoring und die intensive neurologische Betreuung sein. Eine verlässliche prätherapeutische Risikostratifizierung mit Hilfe von Biomarkern ist notwendig, um prätherapeutisch das Auftreten autoimmuner Nebenwirkungen im Verlauf der ICI-Therapie vorherzusagen.

Anstieg des Monocyte chemoattractant Protein-1 (MCP-1) als potenzieller Biomarker für neurologische Nebenwirkungen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Susann Mahjoub¹, Nora Möhn¹, Emily Narten¹, Laura Duzzi¹, Lea Grote-Levi¹, Imke Grimmelmann², Ralf Gutzmer³, Gernot Beutel⁴, Philipp Ivanyi⁴, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hauttumorzentrum Hannover (HTZH), Hannover, Deutschland;

³Universitätsklinikum Minden, Klinik für Dermatologie, Allergologie, Venerologie und Phlebologie, Minden, Deutschland;

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) sind seit einigen Jahren als Therapieoption jenseits von klassischen Chemotherapeutika aus der Onkologie nicht mehr wegzudenken. Insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wie dem metastasierten malignen Melanom konnte die Prognose der Patienten und Patientinnen deutlich verbessert werden. Mit zunehmender Anzahl von Indikationen und Präparaten steigt jedoch auch die Häufigkeit autoimmuner Nebenwirkungen. Diese sind im Wirkmechanismus der ICI begründet und können jedes Organ des Körpers betreffen. Neurologische Nebenwirkungen (nAE) sind dabei im Vergleich zu gastroenterologischen, endokrinologischen oder pneumologischen Symptomen weniger gut charakterisiert, was die Gefahr einer zu späten Detektion und potenzieller schwerer Folgeschäden birgt.

Ziele: Ziel des Projektes ist es autoimmune neurologische Nebenwirkungen unter ICI-Therapie prospektiv zu erfassen, zu quantifizieren und spezifische Biomarker für das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse zu identifizieren, um eine prätherapeutische Risikostratifizierung etablieren zu können.

Fragestellung: Die Arbeit soll primär die Frage beantworten, inwieweit sich Patienten und Patientinnen mit autoimmunem neurologischen Nebenwirkungen hinsichtlich ihres Serum-Zytokinprofils von Patienten und Patientinnen unterscheiden, die unter ICI-Therapie keine neurologischen Nebenwirkungen entwickeln.

Methoden: Seit Dezember 2019 wird in der Medizinischen Hochschule Hannover im Rahmen einer Kooperation zwischen der Klinik für Neurologie und verschiedenen onkologischen Fachbereichen eine prospektive Kohorte von ICI-Patienten und -Patientinnen etabliert. Neben einer klinischen neurologischen Untersuchung und der Erhebung verschiedener klinischer Scores werden vor, während und nach der Therapie Vollblut und Serum der Patienten und Patientinnen asserviert.

Etwaige autoimmune Nebenwirkungen werden mit Hilfe der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) quantifiziert. Bei ausgewählten Patienten und Patientinnen mit und ohne nAE wurden vor Therapiebeginn sowie im Rahmen von insgesamt vier Verlaufsuntersuchungen 13 zirkulierende Zytokine und Chemokine im Serum mit Hilfe eines Bead-basierten Immunoassays (LegendPlex Human Neuroinflammation Panel 1) mit anschließender Auslese an einem Durchflussszytometer analysiert. Die untersuchten Analyten waren im Einzelnen: VILIP-1, MCP-1, sTREM-2, BDNF, TGF- β 1, VEGF, IL-6, s-TREM-1, β -NGF, IL-18, TNF- α , sRAGE und CX3CL1.

Ergebnisse: Insgesamt konnten bei 21 Patienten und Patientinnen Serum-Zytokinmessungen zu jeweils fünf definierten Zeitpunkten durchgeführt werden. Dabei wiesen fünf der untersuchten Patienten und Patientinnen keine nAE auf, fünf Patienten und Patientinnen zeigten nAE Grad 1, sechs Patienten und Patientinnen litten unter Grad 2 nAE und weitere fünf Patienten und Patientinnen zeigten höhergradige nAE (CTCAE Grad 3).

Während für die meisten der gemessenen Zytokine kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu verzeichnen war, zeigten Patienten und Patientinnen mit höhergradigen nAE (Grad 3) sowohl vor Therapiebeginn als auch im Verlauf deutlich erhöhte Konzentrationen des Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne nAE ($p=0.0003$). Zusätzlich fanden sich bei Baseline erhöhte Werte des Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) bei Patienten und Patientinnen, bei denen im Verlauf höhergrade nAE auftraten ($p=0.0488$).



Schlussfolgerungen: Trotz aller Therapieerfolge stellen autoimmune (neurologische) Nebenwirkungen bei der ICI-Therapie weiterhin ein Problem dar, welches nicht selten zu einer Beendigung der onkologischen Therapie führt. MCP-1 könnte als Biomarker für eine gezielte Risikostratifizierung der Patienten und Patientinnen dienen und bereits prätherapeutisch eine Vorhersage hinsichtlich des Auftretens neurologischer Nebenwirkungen erlauben.

530

Mathematical modelling of time-activity curves from 18F-FET-PET to differentiate pseudoprogression from true progression in IDH wild-type glioblastoma

Sied Kebir¹, Matthias Weber¹, Lazaros Lazaridis¹, Teresa Schmidt¹, Jonas Feldheim¹, Christoph Oster¹, Philipp Lohmann², Norbert Galldiks³, Karl-Josef Langen², Ulrich Herrlinger⁴, Björn Scheffler⁵, Martin Glas¹

¹University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²Research Center Juelich, Juelich, Deutschland; ³University Hospital Cologne, Cologne, Deutschland; ⁴University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ⁵DKFZ Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Pseudoprogression is a rare (5-31%) but troublesome phenomenon in the evaluation of response to therapy in higher grade gliomas. There is a need for noninvasive means of differentiation at the time of tumor progression suspicion. It has been shown that using amino acid positron emission tomography (PET) the differentiation of tumor progression (TP) and pseudoprogression (PSP) using standard parameters is possible but not optimal. In this work, we determined the role of parameters derived from time-activity curves (TAC) in distinguishing TP and PSP.

Methods: This retrospective study included patients with glioblastoma, IDH wild-type at relapse or first-line treatment who received fluoroethyltyrosine PET (18F-FET-PET) for the distinction between PSP and TP as part of routine practice. First, standard PET parameters were collected: maximum and mean tumor-brain ratios (TBRmax and TBRmean), time-to-peak (TTP), and TACs.

The calculation of parameters mathematically describing the curve progression of TACs was performed. We refer to this procedure as "Advanced Dynamic PET." The parameters were preselected by Receiver Operating Characteristic (ROC): Only parameters with an area under the curve (AUC) greater than 0.8 were included in further analysis. In a logistic regression with correction for multiple testing by the Benjamini-Hochberg method, the parameters were tested for statistical significance. Kaplan-Meier analysis was used to examine survival of patients with TP and PSP.

Results: PSP was diagnosed in 9 patients and TP was diagnosed in 29 patients. There was no significant survival advantage of patients with pseudoprogression (PSP: median = 32 months; TP: median = 22.5 months; log-rank $p=0.0792$). Using conventional PET analysis methodology, it could not be confirmed that the standard markers TBRmax ($p=0.6274$, AUC=0.4866), TBRmean ($p=0.9967$, AUC=0.4444), and TTP ($p=0.3977$, AUC=0.4042) had a significant impact on the differentiability of PSP and TP. A total of 642 parameters were extracted from the TACs.

Four of these parameters had an AUC greater than 0.8 in the ROC. In logistic regression, these parameters showed statistical significance even after Benjamini-Hochberg correction for multiple testing: SUVStartSum ($p = 0.0113$, AUC = 0.8275), SUVMinSum ($p = 0.0087$, AUC = 0.8275), SUVStartProd ($p = 0.0131$, AUC = 0.816), and SUVMinProd ($p = 0.0079$, AUC = 0.816). For all of the above parameters, a high value is indicative of pseudoprogression.

Conclusions: In this work, new, previously unknown parameters were extracted from dynamic PET curves, 4 of which can discriminate well between progression and pseudoprogression. The data suggest that healthy brain tissue curves may also be useful in distinguishing between progression and pseudoprogression.

However, this is an exploratory study and the data should be confirmed in further studies. Because of the large amount of data from "Advanced Dynamic PET," further statistics using artificial intelligence should be considered.

Meningioma subgroups display a differential immune microenvironment and distinctive tumor subpopulations on single cell level

Christina Blume^{1,2}, Helin Dogan^{1,2}, Michael Ritter^{1,2}, Wolfgang Wick^{3,4}, Michael Weller⁵, Michel Kalamarides⁶, Andreas von Deimling^{1,2}, Matthias Schlesner⁷, Felix Sahm^{1,2,8}

¹German Cancer Research Center (DKFZ), CCU Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ²University Hospital Heidelberg, Dept. of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ³German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Clinical Cooperation Unit Neurooncology, Heidelberg, Deutschland; ⁴National Center for Tumor Diseases, Heidelberg University Hospital, Department of Neurology and Neurooncology Program, Heidelberg, Deutschland; ⁵Clinical Neuroscience Center, University Hospital and University of Zürich, Department of Neurology, Zürich, Schweiz; ⁶Sorbonne Université and Pitié Salpêtrière Hospital, Department of Neurosurgery, Paris, France; ⁷Faculty of Applied Computer Science and Medical Faculty, University of Augsburg, Biomedical Informatics, Data Mining and Data Analytics, Augsburg, Deutschland; ⁸Hopp Children's Cancer Center (KITZ), Heidelberg, Deutschland

Background: Meningiomas are graded based on histological features as well as molecular and epigenetic markers. About two thirds of meningiomas manifest with mutations in the NF2 gene, whereas the remaining tumors exhibit mutations in different genes, such as TRAF7, AKT1, KLF4, or SMO. While these non-NF2 mutated tumors usually follow a benign course with favorable outcome, tumors with NF2 mutation can occur at the full clinical spectrum from benign to malignant cases with an unfavorable clinical outcome and a tendency for recurrence, making risk prediction for these patients difficult.

Aim: Here, we aimed to identify both tumor cell subpopulations and infiltrating immune cell populations that might be responsible for tumor progression and recurrence, as well as the underlying molecular mechanisms accompanying malignant progression in meningiomas.

Research Question: Is there a common tumor cell subpopulation across all progressing meningiomas? Are there differences in the immune microenvironment and what impact does it have on tumor progression?

Methods: We obtained single nuclei RNA sequencing data for 26 meningioma samples across the molecular spectrum and stratified tumor and infiltrating immune cells. Tumor cell subpopulations were identified using non-negative matrix factorization. Furthermore, we obtained spatial transcriptomics data for 13 meningiomas in a slide-based approach and investigated spatial enrichment of the previously identified subpopulations through integration with the single nuclei RNA sequencing data.

Results: Six tumor cell subpopulations with distinct transcriptional signatures were identified across samples, with varying abundance depending on the tumor grade. Tumor populations mainly present in benign and intermediate tumors were predicted to interact more closely with the infiltrating immune cells than the tumor populations specific for malignant tumors, and to stimulate macrophages via secretion of CSF1. This was also reflected in the numbers of infiltrating immune cells, as especially macrophages were significantly more abundant in benign NF2-mutated meningiomas as compared to malignant tumors. Stronger immune cell infiltration was significantly associated with longer progression free survival.

Moreover, macrophages infiltrating benign tumors adhered to a more anti-inflammatory phenotype, while a proinflammatory population of macrophages was mainly found in malignant tumors. A subpopulation of macrophages expressing high levels of metallothioneins was observed to be enriched in the perinecrotic zone of meningiomas displaying histologically visible necrosis. This area was in addition enriched for ferroptosis related genes, while necrotic and apoptotic signatures were not detectable.

Conclusions: Altogether, these results indicate a critical role of the immune microenvironment in meningioma progression, making it a possible target for novel treatment strategies in meningioma. Similarly, the histologically observed necrosis in some malignant tumor might indeed be caused by ferroptotic processes, which could additionally be leveraged in potential therapy approaches.



658

The tumor biological role of calcium transients for glioblastoma cell invasion

Svenja Kristin Tetzlaff^{1,2}, Marc Schubert^{1,2}, Julia Wagner¹, Michael Botz¹, Wolfgang Wick^{2,3}, Frank Winkler^{2,3}, Thomas Kuner¹, Varun Venkataramani^{1,2,3}

¹Institute for Anatomy and Cell Biology, Department of Functional Neuroanatomy, Heidelberg, Deutschland; ²German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Neurooncology, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Deutschland; ³University Hospital Heidelberg, Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, Heidelberg, Deutschland

Background: Glioblastoma is a malignant brain disease characterized by whole brain infiltration of tumor cells rendering this disease incurable. Key structures for this whole-brain colonization, which makes glioblastomas so resistant to therapy, are long membrane protrusions known as tumor microtubes (TMs). Previously, we and others described that glutamatergic synaptic input is formed mostly on these tumor microtubes of glioma cells. This synaptic input in turn is able to induce calcium transients and promote tumor progression. Their exact cellular and subcellular characteristics, downstream effects and role for tumor biology and especially glioma cell invasion are yet unknown.

Aims: Our main aim is to comprehensively characterize calcium transients, their molecular downstream effects and their role for the invasion of glioma cells.

Methods: First, calcium events were characterized with three-dimensional whole-cell *in vivo* two-photon microscopy and in *in vitro* co-culture systems of neurons, astrocytes and glioma cells. To decipher their tumor biological role, a novel approach to live cell imaging tracking was used with which we could focus on subcellular mechanisms of invasion, such as TM branching, TM genesis and small processes formation. The cell-permeable calcium chelator BAPTA-AM was used to inhibit calcium transients in glioma cells, thus allowing us to evaluate the resulting changes in tumor cell dynamics. Subsequent transcriptomic analysis was performed to identify possible downstream targets of calcium-induced molecular pathways. Furthermore, these targets were pharmacologically inhibited.

Results: In this study, we could identify five different classes of calcium events *in vivo* and *in vitro*. We found that transients can range from very small, microdomain transients localized in a subcellular compartment, over to mainly somatic transients, whole cell transients or even calcium waves that dynamically spread throughout a tumor cell network. Ablation of these calcium transients by BAPTA-AM showed a decreased amount of TM branching, TM genesis and soma movement of the glioma cells (somatokinesis), resulting in decreased invasive capabilities. Transcriptomic analysis showed transcription factor CREB-1 as an important calcium dependent player in downstream molecular pathways. Pharmacological perturbation of CREB-1 using inhibitor 666-15 also showed decreased somatokinesis, branching events and TM genesis.

Conclusion: Our study provides novel insights into the functional relevance of calcium signaling in glioma cells and decipheres the heterogeneity and complexity of these events. We find that intracellular calcium transients drive glioma cell invasion and that a novel downstream target of calcium transients, CREB-1, at least partially mediates this effect. Further mechanistic studies are needed to decipher the complex mechanisms and downstream targets of complex calcium events *in vitro* and *in vivo*. This study presented here can serve as a blueprint for further deciphering the "calcium language" of gliomas and as a starting point for clinical translation.

Glioblastoma cell invasion and evolution of tumor networks in patient-derived xenograft models

Ekin Reyhan¹, Yvonne Yang¹, Marc Schubert², Stella Judith Soyka², Wolfgang Wick^{1,3}, Thomas Kuner², Frank Winkler^{1,3}, Varun Venkataramani^{1,2,3}

¹Clinical Cooperation Unit Neurooncology, German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Heidelberg, Deutschland; ²Department of Functional Neuroanatomy, Institute for Anatomy and Cell Biology, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 307, 69120 Heidelberg, Germany, Heidelberg, Deutschland; ³Neurology Clinic and National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, INF 400, 69120 Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Glioblastoma are incurable brain tumors characterized by their whole-brain colonization, high therapeutic resistance, and their inevitable recurrence. It has been previously described that a subpopulation of tumor cells forms functionally gap-junction connected networks via long cellular protrusions called tumor microtubes. This tumor cell-connected stable network is a key mechanism for resistance against chemo- and radiotherapy as well as recurrence after surgical resection. However, it is unclear yet which cell subpopulations are the drivers of glioblastoma cell invasion, how these cells interact with the tumor microenvironment and functionally evolve during tumor progression to form such tumor-tumor networks.

Aims: We aimed to characterize glioblastoma infiltration over time in tumor progression using a highly spatio-temporally resolved *in-vivo* two-photon imaging approach in patient-derived xenograft models.

Hypothesis: In glioblastoma cell evolution, the cells follow a trajectory from the tumor- and astrocyte-unconnected to the tumor- and astrocyte-connected cell state. The tumor- and astrocyte-unconnected cell state drives glioblastoma cell invasion, whereas the tumor-tumor- and tumor-astrocyte-connected cell state evolves over time as a homeostatic network rendering gliomas resistant toward standard of care therapies.

Methods: Glioblastoma cell states are characterized with *in vivo* microscopy using different patient-derived glioblastoma mouse models and the fluorescent astrocyte marker dye Sulforhodamine 101 (SR101). Longitudinal two-photon imaging over several weeks and time-lapse imaging over several hours are used to follow cell dynamics over time.

Results: Glioblastoma cell invasion is driven by glioblastoma cells which are not connected to other tumor cells and astrocytes. These cells follow neuronal-like invasion patterns such as branching migration, locomotion, and translocation, which are observed in neuronal development, to invade new brain regions. After colonization of new brain regions, the invasive cells form connections to neighboring tumor cells and transition into the tumor- and astrocyte-connected cell state. In this state, the tumor cells are stabilized via gap-junction mediated connections to other tumor cells and neighboring astrocytes.

While tumor- and astrocyte-unconnected, invasive cells do not show any significant uptake of the gap-junction permeable dye SR101, it is taken up by the tumor-tumor- and tumor-astrocyte-connected network. We find that these heterotypic gap-junction coupled networks are particularly resistant towards radiotherapy. This supports a heterogeneous glioblastoma-astrocyte network concept evolving during tumor progression and mediating therapeutic resistance, while the tumor-tumor- and tumor-astrocyte-unconnected glioma cells are the main drivers of glioblastoma cell invasion.

Conclusions: It is shown here that glioblastoma tumors consist of two main cell populations, tumor- and astrocyte-unconnected and tumor- and astrocyte-connected, with distinct roles in tumor development. The deep characterization of morphological and molecular levels of these cell states including their interaction with the tumor microenvironment revealed unique tumor cell features which drive invasion. Based on these results, it is necessary to investigate how tumor- and astrocyte-unconnected cells functionally evolve on a single-cell level and how they can be targeted for optimal clinical translation.



674

Primär meningeales B-Zell-Lymphom mit Polyradikulitis und Neuritis cranialis - ein Plädoyer für die Bedeutung der Liquoranalytik

Nora Wilde¹, Alexander Sieke¹, Jürgen Krauter¹, Magdalena Klukowska², Ansgar Dellmann², Annette Spreer¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Abteilung für Neurologie und Hämato-Onkologie, Braunschweig, Deutschland;

²Städtisches Klinikum Braunschweig, Institut für Radiologie und Pathologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Eine Meningeosis lymphomatosa mit diffuser Dissemination von Tumorzellen in den cerebrospinalen Liquor und/oder Leptomeningen präsentiert sich klinisch häufig durch eine multifokale neurologische Symptomatik. Wenngleich sie eine interdisziplinär zu diagnostizierende und zu behandelnde Erkrankung darstellt, kommt der neurologischen und hier insbesondere der Liquor-Diagnostik eine zentrale Rolle zu. Oft bleibt die Diagnosestellung trotz umfangreicher Zusatzdiagnostik schwierig. Anhand des Fallberichtes eines 80-jährigen Patienten ohne maligne Vorerkrankung und unauffälliger bildgebender Zusatzdiagnostik wird die diagnostische Relevanz wiederholter Liquoranalytik einschließlich Liquorzytologie aufgezeigt.

Fallvorstellung: Die Vorstellung eines 80-jährigen Patienten erfolgte erstmals 01/20 mit dem klinischem Bild einer Okulomotoriusparese rechts, einer afferenten Ataxie, einer Gangunsicherheit mit Rollatorpflichtigkeit und einer Allgemeinzustandsverschlechterung seit einem Monat. An Vorerkrankungen bestand ein Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, ein Vorhofflimmern unter Antikoagulation mit Marcumar und eine Hypercholesterinämie. Es folgte eine umfangreiche Diagnostik unter der klinischen Verdachtsdiagnose einer autoimmunen Polyneuropathie mit Hirnnervenbeteiligung. Laborchemisch ergab sich kein wegweisender Befund, in der Liquoranalytik zeigte eine milde Pleozytose von 14 Zellen, einem Laktat von 2 mmol/l, Gesamteiweiß 49 mg/dl und unauffällige OKB. Die Erregerdiagnostik einschließlich der PCR auf CMV, EBV, HSV, VZV, der mikrobiologischen Diagnostik auf Direktpräparat und Tuschepräparat sowie die Bakterien- und Pilzkultur ergab keinen pathologischen Befund. Auffällig war ein Nachweis potenziell paraneoplastischer dd autoimmuner Antikörper gegen SOX1, Zic-4 und GAD, Hinweise auf eine extrazerebrale Neoplasie fanden sich nicht in der systemischen Tumorsuche mittels Röntgen-Thorax, Sonografie Abdomen und CT-Thorax-Abdomen-Becken. Die spinale und cerebrale Bildgebung verblieb unauffällig. Neurografisch zeigte sich eine vorwiegend axonale sensomotorische Polyneuropathie. Therapeutisch erfolgte eine probatorische Therapie mit IvlgG. In der Verlaufskontrolle 03/21 nach Rehabilitation stellte sich eine deutliche Besserung der Gehfähigkeit und Regredienz der Okulomotoriusparese dar. 04/21 erfolgte eine erneute dringliche Vorstellung bei rascher klinischer Allgemeinzustandsverschlechterung, einem mildem Delir und einer progredienten Stand- und Gangataxie. Laborchemisch kein Hinweis auf einen Infekt, die erneute Liquoranalytik ergab nun eine Pleozytose von 31 Zellen, ein Laktat von 8,2 mmol/l, eine Gesamteiweiß von 168 mg/dl. Bei deutlichem Laktatanstieg erfolgte wiederholt eine umfangreiche Erregersuche ohne wegweisenden Befund, einschließlich negativem Quantiferontest, negativer TBC-PCR- und Kulturen. Die interdisziplinäre Tumorsuche mit Koloskopie, Gastroskopie, urologischer Vorstellung war unauffällig. Das PET-CT wies eine pathologische FDG Mehranreicherung im sakralen Spinalkanal nach und im ergänzenden MRT der LWS teils noduläre KM-Anreicherungen im Caudabereich. Eine wiederholte Liquoranalytik ergab eine persistierende Pleozytose von 86 Zellen, in der Durchflusszytometrie als auch in der automatischen Zelltypisierung kein wegweisender Befund. Zytopathologisch ergab sich schlussendlich ein primär meningeales hochmalignes B-Zell-Lymphom mit Nachweis blastärer lymphoider Zellen. Nach initialer Therapie nach dem PRIMAIN Protokoll wurde bei MYD88-Mutation durch eine Therapie mit Ibrutinib ein gutes Ansprechen erzielt.

Schlussfolgerung: Eine nicht anders erklärte Polyradikulitis mit persistierender oder gar progredienter Liquorpleozytose, Eiweißerhöhung und insbesondere Laktaterhöhung und fehlendem Erregernachweis trotz umfangreicher Diagnostik sollte trotz initial nicht wegweisender Liquorzytologie an eine Meningeosis neoplastica denken lassen und Anlass zu wiederholten Liquoranalysen darstellen. Insbesondere muss in solchen Fallkonstellationen trotz des Fehlens anamnestischer Hinweises auf ein Tumorerkrankung und trotz unauffälliger radiologischer Diagnostik die Verdachtsdiagnose einer neoplastischen Erkrankung weiter verfolgt werden und stets im Rahmen der Liquoranalytik auch eine zytopathologische Begutachtung der Liquorzellen erfolgen.

Tumor-specific B cell response in the cerebrospinal fluid (CSF) of melanoma patients with meningeosis carcinomatosa

Constanze Kemmerer¹, Gisela Gabernet², Christoph Ruschil¹, Ulf Ziemann^{1,3}, Ulrike Naumann¹, Markus Kowarik^{1,3}

¹Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland; ²Quantitative Biology Center, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ³Uniklinik Tübingen Neurologie, Tübingen, Deutschland

Background: Meningeosis carcinomatosa is a diffuse dissemination of tumor cells in the cerebrospinal fluid (CSF) and/or meninges and occurs in around 5 % of patients with malignant melanoma. These patients have a poor prognosis and are characterized by rapid disease progression and death from neurological causes. In previous studies on CSF immune cell subsets we found an elevated CSF B cell fraction in a subset of melanoma patients with leptomeningeal spread. Since elevated CSF B cells are mostly associated with neuro-inflammatory diseases and are largely absent during physiological conditions, we were interested, whether these CSF B cells resemble an intrathecal tumor specific immune reaction.

Aims: To determine the clonal expansion and connectivity of CSF B cells and to test CSF B cell derived recombinant antibodies for tumor specificity from melanoma patients with leptomeningeal spread.

Methods: We selected three melanoma patients with leptomeningeal spread and a presumable CSF B cell reaction by analyzing the patients' CSF standard parameters including intrathecal immunoglobulin (Ig) synthesis. Single cell sorting of CSF B cells was performed followed by conventional sequencing of Ig heavy and light chain transcripts. In order to also assess the peripheral blood B cell Ig transcriptome repertoire, we applied next generation mass sequencing on the same patients' peripheral blood B cells (MiSeq platform).

Additionally, antibody peptides from CSF and serum were analyzed by mass spectrometry. Ig transcriptome repertoires and Ig peptide libraries from both compartments were mapped against each other to determine the degree of intrathecal clonal B cell expansion, B cell exchange across the blood-brain-barrier and actual production of antibodies by the analyzed B cells. Furthermore, we were able to generate 13 recombinant antibodies from CSF B cells and tested these antibodies for antigen specificity in preliminary experiments using antigen microarrays.

Results: By applying single cell analysis on CSF B cells we were able to obtain representative Ig transcriptome repertoires in our melanoma patients with meningeal spread. CSF Ig repertoires showed features of a clonal expansion and multiple mutations to germline; mutations were specifically found in the complementary determining regions suggesting an antigen stimulated affinity maturation within the CSF compartment. Specific antibody peptides overlapping with the CSF B cells transcripts could be derived from each patient's CSF and serum Ig fraction indicating that CSF B cells indeed secrete functional antibodies.

Analyses between the CSF and peripheral B cell Ig transcriptome repertoires did not show a substantial overlap so that an intense exchange of B cells across the blood-brain-barrier seems unlikely. Preliminary results on the antigen specificity reveal potential intracellular antigen targets including one testis cancer antigen.

Conclusions: In summary, our results show evidence for a targeted intrathecal B cell reaction with features of a clonally expanded B cell population in melanoma patients with meningeal carcinomatosis. These B cells secrete antibodies into the CSF but did not show an intense exchange across the blood-brain-barrier suggesting a compartmentalized anti-tumor immune response. Antigen targets of these B cells need to be further determined as they could be valuable targets for therapeutic interventions.



712

Ultrastructural characterization of synaptic input on glioblastoma networks

Rangel Pramatarov¹, Niklas Wißmann¹, Stella Soyka¹, Marc Schubert¹, Ekin Reyhan², Yvonne Yang², Robert Denninger¹, Wolfgang Wick^{2,3}, Frank Winkler^{2,3}, Thomas Kuner¹, Varun Venkataramani^{1,2,3}

¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, Funktionelle Neuroanatomie, Heidelberg, Deutschland; ²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Heidelberg Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland

Background: Gliomas are the most common malignant primary brain tumors in adults. They are characterized by their aggressive infiltrative colonization of the entire brain and their notorious therapeutic resistance rendering them incurable. We recently found that heterogeneous brain tumor networks including neuron-tumor networks are an important hallmark of glioma contributing to the aggressiveness and therapeutic resistance to medical therapy. Therefore, it is of crucial importance to comprehensively characterize these networks on a structural and functional level.

Aims: We aim to provide a conceptual framework for integrating the biological behavior of glioma cells with their ultrastructure. We put our main focus on the ultrastructural characterization of synaptic input onto glioma cells using a novel approach of *in vivo* correlative light and electron microscopy in combination with subsequent machine learning and quantitative analysis.

Question: Our goal is the comprehensive ultrastructural characterization of neuron-glioma synaptic input on stationary, tumor-connected and invasive, tumor-unconnected glioma cells.

Methods: We perform two-photon *in vivo* correlative light and electron microscopy of xenograft mouse models injected with mGFP-labeled human-derived brain tumor cell lines. That allows us to follow the biological behavior of glioma cells over weeks before zooming in on the ultrastructural architecture of whole glioma cells. The fluorescent brain tumor cells are identified unequivocally based on the cell morphology and the three-dimensional spatial arrangement.

Subsequently, the three-dimensional electron microscopy imaging stacks are registered, manually segmented, processed with machine learning algorithms, reconstructed and quantitatively analyzed. We validate the results from the xenograft models with a selected analysis of resected human glioma tissue using anti-human-nestin GFP-staining in combination with correlative high-resolution confocal and electron microscopy.

Results: We established a novel workflow for the simultaneous functional and ultrastructural characterization of whole glioma cells in xenograft models and human resected material. We identified two major glioma cell subtypes based on their biological properties with *in vivo* two-photon microscopy – invasive single tumor cells and stationary tumor cells which are integrated in dense tumor cell networks. We mostly found common ultrastructural properties of neuron-glioma synapses on invasive single tumor cells and stationary tumor-tumor network integrated cells. However, in-depth analyses also revealed distinct ultrastructural properties of these functionally distinct tumor cell subtypes requiring further investigation.

Conclusions: Gliomas are characterized by their molecular and cellular heterogeneity. Recently, we uncovered heterogeneous brain tumor networks as another layer of cellular heterogeneity. The analyses presented here describe synaptic input on biologically and functionally distinct glioma cell subpopulations with distinct ultrastructural properties requiring further investigation while the basic morphometric characteristics of bona-fide synapses are preserved in these two subpopulations. This study can serve as a roadmap to a comprehensive characterization of the glioblastoma connectome across large scales with nanometer resolution.

Combination of trofosfamide plus etoposide in recurrent adult-type diffuse gliomas

Teresa Schmidt¹, Sarina Agkatsev¹, Jonas Feldheim¹, Christoph Oster¹, Tobias Blau², Ulrich Sure³, Kathy Keyvani², Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke⁴, Ken Hermann⁵, Cornelius Deuschl⁶, Björn Scheffler⁷, Sied Kebir¹, Martin Glas¹, Lazaros Lazaridis¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Division of Clinical Neurooncology, Essen, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ³Department of Neurosurgery and Spine Surgery, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁴Department of Radiotherapy, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁵Department of Nuclear Medicine, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁶Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, Essen University Hospital, Essen, Deutschland; ⁷DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, Essen University Hospital, Essen, Deutschland

Background: Disease relapse almost inevitably occurs in patients with adult-type diffuse glioma. Standard of care treatment options at tumor relapse are still not well defined. Frequently used drugs for adult-type diffuse glioma recurrence include lomustine (CCNU) and bevacizumab. Few studies indicate that the combination of trofosfamide plus etoposide, given their high lipid solubility with good blood-brain barrier penetrance, may be feasible in pediatric glioblastoma patients. In this retrospective analysis, we determined tolerability and feasibility of combined trofosfamide plus etoposide treatment at disease recurrence of patients with adult-type diffuse glioma.

Methods: We collected clinicopathological data from adult patients with adult-type diffuse glioma treated with the combination of trofosfamide plus etoposide at the Division of Clinical Neurooncology at the University Hospital Essen. Only those patients were considered eligible who received trofosfamide plus etoposide treatment for more than four weeks (one course). Trofosfamide (100mg/m²/day) and Etoposide (25mg/m²/day) was administered orally in a “one week on, one week off” scheme.

A cohort of patients receiving empiric treatment at the investigators’ discretion balanced for tumor entity and canonical prognostic factors (number of previous treatments, MGMT (O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase) promoter methylation, IDH (isocitrate dehydrogenase) mutation status, KPS (Karnofsky Performance Score), age, extent of resection) served as control. We collected toxicity data as it pertained to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0) and survival data to explore putative efficacy.

Results: A total of 33 patients were eligible for this analysis. In the IDH wild-type glioblastoma (n=18) subgroup, median progression-free survival (3.8 months versus 2.9 months, HR: 2.09, 95 % CI: 1.010-4.312, p=0.0227; PFS-6: 39 % versus 6 %) and median overall survival (10.4 months versus 5.7 months, HR: 3.05, 95 % CI: 1.393-6.655, p=0.0008) were significantly prolonged as compared to the control cohort. In a multivariable Cox regression analysis, treatment with trofosfamide plus etoposide emerged as statistically significant prognostic marker regarding progression-free survival and overall survival.

We observed high-grade adverse events (CTCAE grade III or higher) in 21 (64 %) of all recurrent glioma patients with hematotoxicity comprising the majority of adverse events (n=18, 86 %). Lymphopenia was by far the most observed hematotoxic adverse event (n=13, 62 %). Among non-hematologic high-grade adverse events was transaminase elevation (n=3, 14 %).

Conclusions: This study provides first indication that the combination of trofosfamide plus etoposide is safe in patients with adult-type diffuse gliomas and may be associated with prolonged survival in adult patients with recurrent IDH wild-type glioblastoma. Our data provide a reasonable rationale for follow-up of a larger cohort in a prospective controlled trial.



775

Investigating safety and efficacy of TTFields prior and concomitant to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma - the PriCoTTF phase I/II trial

Sied Kebir¹, Lazaros Lazaridis², Teresa Schmidt², Christoph Oster², Jonas Feldheim², Martin A. Proescholdt³, Peter Hau³, Anca Ligia Grosu⁴, Dietmar Krex⁵, Daniela Pierscianek², Ulrich Sure², Björn Scheffler⁶, Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke², Martin Glas²

¹University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ³University Hospital Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁴University Hospital Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁵University Hospital Dresden, Dresden, Deutschland; ⁶DKFZ Heidelberg, Essen, Deutschland

Background: The EF-14 phase III trial demonstrated improved survival for patients with newly diagnosed glioblastoma (nGBM) when TTFields therapy was added to adjuvant temozolomide chemotherapy. TTFields at 200 kHz are applied to the tumor utilizing arrays on the patients' scalp. In preclinical studies, a synergistic inhibiting effect on glioblastoma cell proliferation was found for the combination of TTFields and radiotherapy. Based on these findings, we conduct the phase I/II PriCoTTF trial in adult nGBM patients to investigate the safety and efficacy of TTFields therapy initiated prior and concomitant to radiochemotherapy.

Methods: Per study protocol, TTFields therapy is initiated following surgery and completed wound healing. Continuing throughout radiochemotherapy and adjuvant chemotherapy, TTFields therapy is used for approximately 9 months in total with TTFields rechallenge allowed at recurrence. Radiotherapy is conducted with arrays applied on the patients' scalp. A total recruitment of 33 patients was sought, with 20 patients in arm A receiving normo-fractionated radiotherapy, and 13 elderly patients in arm B receiving hypo-fractionated radiotherapy. Safety and tolerance are the study's primary endpoint, analyzed by a selection of pre-specified treatment-limiting toxicities (TLTs).

Results: A total of 33 patients have been enrolled. Patients' characteristics were mostly typical for glioblastoma, except for a rather low fraction of patients with gross total resection (GTR, 22.5 %). The distribution of adverse events of common toxicity criteria (CTC) grade 3 or higher was comparable to that of established glioblastoma trials. Notably, skin toxicity of CTC grade 3 or higher was quite uncommon (n=2, 6 %). As no patient developed TLTs, the study's primary endpoint was met. Median TTFields treatment duration was 8.4 months.

Overall survival data was not mature enough (event rate 48 %) to allow for a definite conclusion. Notably, on multivariable Cox regression, the number of days with TTFields adherence of more than 23 hours was independently associated with overall survival (HR 0.96, 95 % confidence interval 0.93 - 0.99, p=0.008).

Conclusions: The PriCoTTF trial met its primary endpoint indicating that combined TTFields and radiotherapy is safe and well tolerated. High-grade skin toxicity was quite uncommon and the patients with high TTFields adherence seem to perform particularly well. An extended follow-up is required to provide first estimates regarding putative efficacy. At that point in time, the reduced overall TTFields duration and fraction of patients with GTR need to be factored in.

Fibroblast activation protein: tissue expression, positron-emission tomography uptake, and its prognostic significance in gliosarcomas and glioblastomas.

Christoph Oster¹, Kathy Keyvani², Tobias Blau², Teresa Schmidt¹, Jonas Feldheim¹, Lazaros Lazaridis¹, Ulrich Sure³, Hans-Ulrich Schildhaus⁴, Christoph Kleinschnitz¹, Björn Scheffler⁵, Ken Herrmann⁶, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurology, Division of Clinical Neurooncology, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Institute of Neuropathology, Essen, Deutschland; ³University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurosurgery and Spine Surgery, Essen, Deutschland; ⁴University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Institute of Pathology, Essen, Deutschland; ⁵University Medicine Essen, DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DTK Partner Site, German Cancer Consortium (DKTK), Germany; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Essen, Deutschland; ⁶University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Nuclear Medicine, Essen, Deutschland

Background: Although histologically distinct, gliosarcomas and glioblastomas are treated according to the same standards. However, as per the fifth edition of the WHO classification for central nervous system tumors, gliosarcoma have been unlisted as a separate disease entity and downgraded to a glioblastoma subtype. Fibroblast activation protein (FAP) is a component of a tumor-specific subpopulation of fibroblasts that play a critical role in tumor growth and invasion. Few case studies suggest an elevated expression of FAP in glioblastoma and a particularly strong expression in gliosarcoma, possibly for its predominant mesenchymal differentiation. However, the prognostic impact of FAP in glioblastoma and gliosarcoma is unclear.

Objectives: This study aims at recapitulating FAP expression in a relatively large and balanced cohort of glioblastoma and gliosarcoma tissue samples. FAP expression will be put into perspective with clinically relevant prognostic factors. Furthermore, correlation with preoperatively obtained FAPI46-PET (approx. 20 tissues) is performed for the first time.

Question: What is the clinical relevance of FAP expression in gliosarcoma and glioblastoma and how does it correlate with FAPI46-PET uptake?

Methods: In a retrospective analysis, patients diagnosed with glioblastoma and the glioblastoma subgroup gliosarcoma, as defined pursuant to the WHO central nervous tumors classification from 2021, were enrolled. Histological examination was performed using immunohistochemical FAP staining and quantitative analysis with standardized FAP Score (0 to 3, with higher values indicating stronger expression). In a subset of patients, FAPI46 PETs have been performed. The SUV values are planned to be correlated with FAP expression in the tumor tissue. Data obtained from immunohistochemical analysis and SUV values are planned to be brought into perspective with clinically relevant prognostic factors, including survival estimates.

Results: A total of 42 patients have been enrolled. The median age of patients at initial diagnosis is 67.6 years in the glioblastoma cohort (n=21) and 58.6 years in the gliosarcoma cohort (n=24). In the glioblastoma and gliosarcoma cohort, 48 % (n=10) and 58 % (n=14) of patients had unmethylated MGMT gene promoter status. On immunohistochemical staining, gliosarcomas expressed significantly more FAP (average FAP Score, 2.3) than glioblastomas (average FAP Score, 0.7, p<0.0001). While in glioblastoma FAP expression was confined to the perivascular space, in gliosarcoma the neoplastic cells themselves - in addition to the perivascular extracellular matrix - expressed FAP. Initial analyses indicate that tissue FAP expression is correlated with tracer uptake on FAPI46-PET.

Conclusions: This study indicates that FAP expression is much more abundant in gliosarcomas as opposed to glioblastomas. The expression pattern, however, differed in that in gliosarcoma also tumor cells expressed FAP. This could open not only a diagnostic but also a therapeutic gap and further challenge the subgrouping of gliosarcomas under glioblastomas as proposed in the most recent WHO classification. Strategic approaches such as 90Y-labelled FAPI-46 radioligand therapy - already in use in other solid tumors - could be a conceivable option for future gliosarcoma therapy. The prognostic role and the association of FAP tissue expression with FAPI46-PET tracer uptake are being investigated and will be reported at the time of abstract presentation.



784

First multicentric real-life experience with the combination of lomustine and temozolomide in newly diagnosed MGMT promoter methylated IDH wildtype glioblastoma

Lazaros Lazaridis¹, Teresa Schmidt¹, Sarina Agkatsev¹, Tobias Blau², Dorothee Spille³, Sina Heider⁴, Tim Schulz⁵, Elisabeth Bumès⁶, Christoph Oster¹, Jonas Feldheim¹, Walter Stummer³, Almuth F. Keßler⁵, Clemens Seidel⁴, Peter Hau⁶, Ulrich Sure⁷, Kathy Keyvani², Ulrich Herrlinger⁸, Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke⁹, Ken Herrmann¹⁰, Cornelius Deuschl¹¹, Elke Hattingen¹², Björn Scheffler¹³, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ³Department of Neurosurgery, University Hospital Münster, Münster, Deutschland; ⁴Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁵Department of Neurosurgery, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁶Department of Neurology and Wilhelm Sander-NeuroOncology Unit, University Hospital Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁷Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁸Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology and Center of Integrated Oncology, University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ⁹Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹¹Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹²Institute of Neuroradiology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ¹³DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, University Medicine Essen, Essen, Deutschland

Background: The CeTeG/NOA-09 trial assessed in a randomized phase 3 setting, whether combined treatment of lomustine together with temozolomide was superior to temozolomide treatment alone in newly diagnosed MGMT (O(6)-methylguanine-DNA-methyltransferase) promoter methylated glioblastoma patients. Survival was significantly improved from 31.4 months with temozolomide alone to 48.1 months with the combination of lomustine plus temozolomide. In view of this encouraging data - suggesting this combination could have a significant impact on the survival of newly diagnosed glioblastoma patients - we were curious to assess safety and efficacy of this regimen under real-life conditions.

Methods: We collected clinical and radiographic data from adult newly diagnosed MGMT promoter methylated IDH (isocitrate dehydrogenase) wildtype glioblastoma patients treated at five neuro-oncology centers in Germany.

As a requirement for inclusion, first-line treatment with lomustine plus temozolomide had to be performed for at least six weeks (one course). The available radiographic data was independently reviewed by an experienced board-certified neuro-radiologist.

Results: In total, 70 patients were included. Median progression-free survival of the full cohort was 14.4 months and median overall survival was 36.0 months. Patients who received TTFIELDS (Tumor Treating Fields) treatment for eight weeks or longer together with the combination of lomustine plus temozolomide (n=22, 31 %) had a prolonged progression-free survival compared to those patients who received TTFIELDS treatment less than eight weeks or did not receive treatment with TTFIELDS (n=48, 69 %) (21.5 months versus 11.2 months; HR: 2.118, 95 % CI: 1.245-3.605; p=0.0105).

In a multivariable Cox regression analysis the use of TTFIELDS for eight weeks or longer together with the combination of lomustine plus temozolomide as well as the application of at least five courses of CeTeG therapy emerged as independent prognostic factors for progression-free survival and overall survival. Pseudoprogression occurred in n=16 (33 %) of the patients. We observed no treatment related deaths and high-grade hematotoxicity in n=31 (44 %) of the patients.

Conclusions: The results from this multicentric trial that investigated newly diagnosed MGMT promoter methylated IDH wildtype glioblastoma under real-life conditions indicate toxicity and survival estimates comparable to the CeTeG/NOA-09 trial. The use of TTFIELDS for at least eight weeks in combination with this regimen was independently associated with extended progression-free and overall survival.

Precision Neuro-oncology - A Pilot Analysis of Personalized Treatment in Recurrent Glioma

Lazaros Lazaridis¹, Teresa Schmidt¹, Christoph Oster¹, Tobias Blau², Daniela Pierscianek³, Jens Siveke⁴, Sebastian Bauer⁵, Hans-Ulrich Schildhaus⁶, Ulrich Sure³, Kathy Keyvani², Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke⁷, Ken Herrmann⁸, Cornelius Deuschl⁹, Björn Scheffler¹⁰, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ³Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁴Bridge Institute of Experimental Tumor Therapy, West German Cancer Center (WTZ), University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁵Department of Medical Oncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁶Institute of Pathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁷Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁸Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁹Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, University Medicine Essen, Essen, Deutschland

Background: Novel treatment options are urgently needed at disease recurrence of glioma as standard of care treatment options are largely ineffective. The dynamic nature of malignant brain tumors - including cell- and genotype heterogeneity, microenvironmental interactions, subclonal dynamics and plasticity - complicate brain tumor therapy and require individual treatment options. The use of molecularly matched targeted therapies may provide a feasible and efficacious way to treat individual patients based on the molecular tumor profile. Since little information is available on this strategy in neuro-oncology, we retrospectively analyzed the clinical course of 41 patients who underwent advanced molecular testing at disease relapse.

Methods: All adult patients with recurrent glioma under oncologic treatment at the Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology at the University Hospital Essen who underwent advanced molecular testing from January 2017 until December 2020 were considered eligible for this analysis. We performed Sanger sequencing, targeted next generation sequencing, and immunohistochemistry for analysis of potential targets, including programmed death ligand 1, cyclin D1, phosphorylated mechanistic Target of Rapamycin, telomerase reverse transcriptase promoter mutation, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B deletion, or BRAF-V600E mutation. In selected patients, whole exome sequencing was conducted.

Results: The investigation included 41 recurrent glioma patients of which 32 had isocitrate dehydrogenase (IDH) wildtype glioblastoma. Molecular analysis revealed actionable targets in 31 of 41 (76 %) tested patients and 18 patients were treated accordingly (matched therapy group). Twenty-three patients received molecularly unmatched empiric treatment (unmatched therapy group). In both groups, 16 patients were diagnosed with recurrent IDH wildtype glioblastoma. The number of severe adverse events was comparable between the therapy groups. Regarding the IDH wildtype glioblastoma patients, median progression-free survival (mPFS) and median overall survival (mOS) were longer in the matched therapy group (mPFS: 3.8 versus 2.0 months, HR: 2.39, 95 % CI: 1.1-5.1, p=0.0057; mOS: 13.0 versus 4.3 months, HR: 2.14, 95 % CI: 0.94-4.88, p=0.0357).

Conclusions: Our pilot analysis indicates that molecularly matched targeted treatment is well tolerated and associated with prolonged survival in recurrent glioma compared to molecularly unmatched empiric treatment options. This data provide a very reasonable rationale for follow-up of a larger cohort of molecularly stratified glioblastoma patients in a prospective controlled trial.



816

Multi-omic analyses of integrated cohorts reveal methylome, proteome and N-glycan signatures of brain cancer subtypes

Hannah Voß¹, Shweta Godbole¹, Simon Schlumbohm², Matthias Dottermusch¹, Philipp Neumann², Bojia Peng¹, Christoph Krisp¹, Ulrich Schüller¹, Hartmut Schlüter¹, Julia Neumann¹

¹University Medical Center Hamburg Eppendorf, 20251, Deutschland; ²Helmut-Schmidt Universität, Hamburg, Deutschland

Investigating the proteome can add a significant layer of information to manifold existing methylation, mutation, and transcriptome data on brain tumors, as proteins represent the pharmacologically addressable phenotype of a disease. Small cohorts limit the usability and validity of statistical methods, and variable technical setups and high numbers of missing values make data integration from public sources challenging. Using a newly developed framework, being able to reduce batch effects without the need for data reduction or missing value imputation, we show –based on in-house and publicly available datasets– successful integration of proteomic data across different tissue types, quantification platforms, and technical setups.

Using this approach, we identify new proteomic subtypes for major brain tumor entities. Integrating the methylome and proteome revealed new subtype-specific molecular signatures and related pathways for each group, including differences in the abundance of N-Glycosylation associated proteins.

Based on these findings, we performed mass spectrometry based differential N-Glycane analysis that enabled for the first time the characterization of the N-Glycan landscape for different proteomic brain tumor subtypes, potentially leading to the identification of new diagnostic markers and therapeutic targets in the future.

835

Neuronal mechanisms of glioblastoma cell invasion

Varun Venkataraman^{1,2,3}

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurologie, Heidelberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für funktionelle Neuroanatomie, Heidelberg, Deutschland; ³Deutsches Krebsforschungszentrum, Experimentelle Neuroonkologie, Heidelberg, Deutschland

Background: Incurable gliomas are characterized by their infiltration into the whole brain. We recently described membrane protrusions of glioma cells called tumor microtubes as a novel structure contributing to glioma cell invasion. A subpopulation of glioblastoma cells forms a functional and therapy-resistant tumor cell network interconnected by tumor microtubes (TMs), while other subpopulations appear unconnected to other glioma cells. The biological role of glioblastoma cells lacking connections with each other remains unclear. Furthermore, the role of the recently described neuroglial synapses for this subpopulation is enigmatic.

Aims: This study aims to overlay the molecular, cellular and functional heterogeneity of glioma cells with patient-derived xenograft models and patient data to uncover which cell states of glioma cells are responsible for glioma cell invasion and how this knowledge can be potentially used for clinical translation.

Hypothesis: Tumor cells lacking connections with other tumor cells and astrocytes drive glioblastoma cell invasion by neuronal mechanisms fueled by neuroglial synaptic input.

Methods: In this study, a novel workflow is developed to overlay molecular and functional states of glioblastoma cells for a comprehensive study of multidimensional tumor cell heterogeneity and its relation to multicellular connectivity and capacity for brain invasion. A novel methodological approach for longitudinal time lapse imaging of migrating glioblastoma cells *in vivo* was employed to unravel cellular and subcellular structures responsible for brain colonization. The

effect of neuronal activity on glioma cell invasion was investigated with optogenetically stimulating neurons and with an anesthesia experimental paradigm. Lastly, single-cell RNA-sequencing as well genetic and pharmacological perturbations were used to understand the molecular and cellular mechanisms of glioma cell invasion.

Results: Molecular and morphological time-lapse in-vivo imaging showed that glioma cells lacking connections to other tumor cells and astrocytes were identified as main drivers of glioma invasion. These glioma cells were enriched for neuronal, neural progenitor-like, and non-mesenchymal-like cell states as characterized with single-cell RNA-sequencing. Sparse, infiltrative regions enriched with such unconnected, invasive glioma cells evolve over time into regions with connected, stable glioma cell networks reflected by molecular cell state changes that can be also found in resected material from patients.

Furthermore, mechanisms of glioma cell invasion comparable to immature neuron migration modes during brain development corresponded to another layer of neuronal-like features. Lastly, neuronal activation followed by stimulation of neuroglial synapses increased glioma cell invasivity by stimulating TM turnover, TM formation and TM branching.

Conclusions: In summary, three layers of neuronal features of glioblastoma cell invasion were discovered. This novel concept of glioblastoma cell state heterogeneity and how it relates to brain development illustrates parallels between neuronal mechanisms and incurable glioblastoma. This opens potential, novel avenues for clinical-translational approaches to target this intractable disease.

957

Nachweis chromosomaler Aberrationen in zellfreier DNA aus dem Liquor von Patienten und Patientinnen mit neuroonkologischen Erkrankungen

Pia Zeiner^{1,2,3,4,5}, Katharina Filipi^{3,4,5,6}, Julia Beck⁷, Hans Urban^{1,2,3,4,5}, Svenja Klinsing^{1,2}, Kai U. Chow^{3,8}, Joachim P. Steinbach^{1,3,4,5}, Ekkehard Schuetz⁷, Patrick N. Harter^{3,4,5,6}, Michael W. Ronellenfisch^{1,2,3,4,5}

¹Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland;

²Department of Neurology, University Hospital, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ³University Cancer Center (UCT) Frankfurt, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁴German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁵Frankfurt Cancer Institute (FCI), University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁶Institute of Neurology (Edinger-Institute), University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt/Main, Deutschland; ⁷Chronix Biomedical - Oncocyte, Goettingen, Deutschland; ⁸Ambulantes Krebszentrum, Private Practice for Hematology and Oncology, Frankfurt/Main, Deutschland

Die Diagnostik bildgebend unklarer aber potentiell neoplastischer Läsionen im Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS) ist herausfordernd. Dem hohen Maß an diagnostischer Sicherheit durch operative Maßnahmen steht ein relevantes peri- und post-interventionelles Komplikationsrisiko gegenüber. Die Untersuchung von *Liquid Biopsies*, also Proben aus Körperflüssigkeiten wie dem Liquor, bietet den Vorteil weniger invasiv Parameter zur Diagnosedstellung sowie prognostischen und prädiktiven Einordnung zu erheben.

Die Möglichkeit serieller *Liquid Biopsies* zur longitudinalen Verlaufsuntersuchung stellt eine zusätzliche Erweiterung des diagnostischen Fensters dar. Die Untersuchung des Liquorkompartiments erhöht bei Patienten mit Tumoren des ZNS die diagnostische Sensitivität gegenüber der Untersuchung von Blutproben. Zellfreie DNA (cfDNA) wurde aus Liquor *Liquid Biopsies* isoliert.

Chromosomale Aberrationen als Kernmerkmal von Krebszellen wurde mittels *shallow whole-genome sequencing* untersucht. Im Vortrag sollen das diagnostische Verfahren sowie Pilotdaten zur Detektion chromosomaler Aberrationen in cfDNA aus dem Liquor von Patienten mit neuroonkologischen Erkrankungen vorgestellt werden.



Neuroinfektiologie

77

Meningoenzephalitis und biperoneale axonale Neuropathie als Folge einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*

Robert Rehmann¹, Gisa Ellrichmann¹, Tasos Tsokkos¹

¹Klinikum Dortmund gGmbH, Neurologie, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Infektionen des ZNS und der Hirnhäute mit *Mycoplasma pneumoniae* finden sich insbesondere im pädiatrischen Patientenkollektiv. Bis zu 6 % aller hospitalisierten Patienten und Patientinnen mit einer *M. pneumoniae* Infektion entwickeln eine neurologische Mitbeteiligung in Form einer Meningoenzephalitis, Myelitis oder einer erregerassoziierten AIDP. Andere neurologische Manifestationsformen sind selten.

Ziele: Fallbericht über eine Meningoenzephalitis, biperonealer axonaler Neuropathie und Restitutio ad-integrum unter Doxycyclintherapie bei einer 20-jährigen Patientin.

Fragestellung: Effektives diagnostisches Vorgehen einer gesicherten Meningoenzephalitis mit Befundprogredienz unter antiviraler und antibakterieller Therapie. Indikation zur weiteren Differenzialdiagnostik und Diskussion der Antibiotikatherapie einer *M. pneumoniae* assoziierten Meningoenzephalitis.

Methoden: Wir berichten von einer 20jährigen Patientin, die sich mit einer klinisch blanden Meningitis in unserer Notaufnahme vorstellte. Ein vorangegangener Infekt zeigte sich nicht. Die initiale Liquordiagnostik ergab eine lymphomonozytäre Pleozytose von 245 Zellen/ μ l mit deutlich erhöhtem Gesamteiweiß von 112mg/dl, einem erhöhten Laktat von 3,5 mmol/l und normwertiger Glucose. Wir begannen eine kombinierte antivirale und antimikrobielle Therapie und nahmen die Pat. auf unsere Allgemeinstation auf. Im Verlauf der Behandlung kam es trotz Therapie nach 8 Tagen zu einem Psychosyndrom mit Affektlabilität, reduziertem Antrieb, Konfabulationen, formalgedanklicher Einengung und Wortfindungsstörungen. Die MRT-Diagnostik ergab außer einem meningealen Kontrastmittelenhancement keine Auffälligkeiten. Die Diagnostik im Liquor (VZV, HSV, CMV, EBV, Borrelien, Listerien, Pneumokokken, Meningokokken, Tuberkulose) ergab keinen Erregernachweis. EEG morphologisch zeigte sich eine mittelschwere Hirnfunktionsstörung. Unter dem Befund einer nunmehr vorliegenden Meningoenzephalitis erfolgte eine Re-Punktion an Tag 9. Hier zeigte sich ein unveränderter Liquorbefund. Noch am Tag der Punktion entwickelte die Patientin eine bilaterale Fußheberparese. Die elektrophysiologische Diagnostik ergab den Nachweis einer axonalen Neuropathie des N. peroneus bds. mit zudem vorliegender pathologischer Spontanaktivität im M. extensor digitorum brevis bds. Aufgrund des ausbleibenden Effekts der Erregertherapie erfolgte eine Literaturrecherche konkurrierender Ätiologien. Das Liquorspektrum wies in Richtung einer bakteriellen Infektion, sodass aufgrund des Patientenalters eine Diagnostik im Hinblick auf *M. pneumoniae* erfolgte. Hier zeigte sich ein negativer Befund im Liquor, aber ein positiver IgM-Befund im Serum, der als Nachweis einer *M. pneumoniae* Infektion interpretiert werden kann.

Ergebnisse: Nach einer aktuellen Publikation von Cunha begannen wir eine hochdosierte orale Therapie mit Doxycyclin in einer Dosis von 4mg/kg KG/Tag. Bereits nach wenigen Tagen zeigte sich eine deutliche Besserung der Kopfschmerzen und des psychiatrischen Befundes. Die bilaterale Fußheberparese besserte sich und verschwand nach 5-tägiger Therapie. Die Pat. konnte nach insgesamt 3-wöchiger Behandlung beschwerdefrei entlassen werden. Die orale Doxycyclintherapie erfolgte für insgesamt 21Tage.

Schlussfolgerungen: Eine Progression zu einer Meningoenzephalitis nach antimikrobiellem Therapiebeginn einer Meningitis sollte zu einer weiteren Differenzialdiagnostik führen. Insbesondere die Kombination aus einer milden Pleozytose, einem erhöhten Laktat und einem erhöhten Totalprotein ergab den Verdacht auf eine Infektion mit *M. pneumoniae*.

Die Affektion einzelner peripherer Nerven ist im Rahmen dieser Infektion eine absolute Rarität und bislang nur in einem pädiatrischen Fallbericht dokumentiert. *M. pneumoniae* Infektionen können sich an verschiedenen Organsystemen manifestieren. Mechanismen einer neurogenen Schädigung werden als direkt toxischer Effekt des Erregers im zentralen Nervensystem sowie autoimmun über eine molekulare Mimikry und Ausbildung von Anti-Gangliosid Antikörpern diskutiert. Eine hochdosierte orale Doxycyclintherapie erwies sich als sehr effektiv.

150

Untersuchung des Effektes einer viralen Infektion von LUHMES-Zellen mit Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) und Vesikulärem Stomatitis Virus (VSV) auf den Progress der Neurodegeneration im in vitro Modell der Parkinsonerkrankung

Lea Krey¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Seit der Spanischen Grippe Anfang des 20. Jahrhunderts und der damit assoziierten Epidemie der Encephalitis lethargica, akkumulieren epidemiologische Daten, die einen Zusammenhang zwischen infektiösen und neurodegenerativen Erkrankungen aus dem Parkinsonspektrum suggerieren. Serologische Hinweise auf stattgehabte bakterielle und virale Infektionen finden sich bei Parkinsonpatienten und –Patientinnen häufiger als bei Kontrollpersonen. Insbesondere für Herpes simplex virus 1 (HSV-1) und verschiedene Influenzaviren konnte ein Zusammenhang mit neurodegenerativen Prozessen *in vitro* und *in vivo* detektiert werden.

Ziele: Ziel dieses Projektes war es, den Einfluss einer viralen Infektion mit HSV-1 und dem Vesikulären Stomatitis Virus (VSV) auf den Progress der α -Synuclein Pathologie und Neurodegeneration in einem humanen zellulären Modell der Parkinsonerkrankung zu untersuchen.

Fragestellung: Die zentrale Hypothese war, dass virale Infektionen den Fortschritt von Neurodegeneration und Synucleinopathie beschleunigen können und somit als Trigger-/ Risikofaktoren für Parkinson-Spektrumerkrankungen identifiziert werden können.

Methoden: In kultivierten LUHMES-Zellen wurde α -Synuclein mittels adenoviraler Vektoren überexprimiert. Nach der adenoviralen Transduktion wurden die Zellen mit HSV-1 oder VSV infiziert und anschließend der Einfluss der Infektion auf die Neurodegeneration und α -Synuclein Pathologie untersucht. Hierfür wurden die Zellviabilität bestimmt und Immunzytochemie sowie Immunoassays durchgeführt.

Ergebnisse: Aus den bis dato erfolgten Versuchen ergab sich als geeignete Multiplicity of Infection (MOI) für die Experimente 3,0 für HSV-1 und 0,01 für VSV. Die Zellen wurden alle 8 Stunden bis 24 Stunden post infectionem analysiert. Aus den vorläufigen Ergebnissen ließ sich ableiten, dass die Infektion wenig Einfluss auf die Zellviabilität hat, wobei die α -Synuclein-Pathologie akzentuiert erschien.

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse liefern Hinweise, dass eine virale Infektion mit HSV-1 oder VSV den Progress von α -Synucleinopathie und Neurodegeneration im zellulären Modell des M. Parkinson zu beschleunigen scheint. Dies hätte eine hohe klinische Relevanz, da virale Infektionen somit als Risikofaktoren für die Entstehung und den Fortschritt der Parkinsonerkrankung in Frage kommen.



199

Die Rolle der Lues-Serologie in der differentialdiagnostischen Abklärung von kognitiven Beeinträchtigungen und Polyneuropathien bei Patienten und Patientinnen einer geriatrischen Klinik

Marija Djukic¹, Helmut Eiffert², Peter Lange³, Ioanna Giotaki³, Jana Seele⁴, Roland Nau¹

¹Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende, Geriatrie, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen,

Göttingen, Deutschland; ²Amedes MVZ WagnerStibbe für medizinische Mikrobiologie, Infektiologie, Hygiene und

Tropenmedizin, Göttingen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Neurologische Klinik, Neurochemisches Labor,

Göttingen, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Im 19. Jahrhundert war die Neurosyphilis die häufigste Ursache einer Demenz in Mitteleuropa. Mittlerweile ist diese Erkrankung in Deutschland selten geworden.

Ziele: Abschätzung der differentialdiagnostischen Bedeutung der Lues-Serologie in einem großen geriatrischen Patientenkollektiv.

Fragestellung: Wir evaluierten, ob die routinemäßige Bestimmung von Antikörpern gegen *Treponema pallidum* bei Patienten und Patientinnen einer geriatrischen Klinik mit kognitiven Beeinträchtigungen oder einer Neuropathie therapeutische Konsequenzen nach sich zog.

Methoden: Vom Oktober 2015 bis Januar 2022 (76 Monate) wurde in unserer Klinik bei allen Patienten und Patientinnen mit bisher nicht differentialdiagnostisch abgeklärter kognitiver Beeinträchtigung oder Neuropathie als Suchtest ein *Treponema pallidum*-Immunadhärenz-Test (TPIA) durchgeführt. Bei positivem TPIA wurden weitere spezifische Laboruntersuchungen veranlasst und ggf. eine Liquoranalyse (Leukozytenzahl, Gesamteiweiß, Laktat, Liquor-Serum-Albumin-Quotient, Reiber-Felgenhauer-Quotientendiagramm, isoelektrische Fokussierung, *Treponemen*-spezifischer Antikörper-Index) durchgeführt. In Abhängigkeit von den erhobenen Befunde wurde die Indikation zu einer antibiotischen Therapie gestellt.

Ergebnisse: Von 4116 mittels TPIA untersuchten Patienten und Patientinnen waren bei 42 (1,0 %) *Treponemen*-spezifische Antikörper im Serum nachweisbar. Die Spezifität der Antikörper ließ sich mittels Immunoblot bei 23 Patienten und Patientinnen sichern (11 x Befund positiv, 12 x grenzwertig). Liquorbefunde lagen bei 10 Patienten und Patientinnen vor. *Treponemen*-spezifisches IgM ließ sich bei einem Patienten und Patientinnen detektieren, bei 3 Patienten und Patientinnen war der Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)-Test positiv. Bei einem Patienten und Patientinnen bestand eine Pleozytose, bei 2 weiteren war der *Treponemen*-spezifische IgG-Antikörper-Index erhöht. Fünf Patienten und Patientinnen erhielten eine 14tägige antibiotische Therapie, in vier Fällen mit Ceftriaxon intravenös, in einem Fall mit Doxycyclin peroral.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten und Patientinnen mit bisher nicht differentialdiagnostisch abgeklärter kognitiver Beeinträchtigung oder Neuropathie wurde aufgrund der differentialdiagnostisch eingesetzten Lues-Serologie in etwa 1 % als therapeutische Konsequenz eine antibiotische Behandlung durchgeführt.

Biomarker Analysen bei Patienten und Patientinnen mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie unter adoptiver T-Zell-Therapie

Nora Möhn¹, Lea Grote-Levi¹, Theresa Graalmann², Agnes Bonifacius³, Britta Maecker-Kolhoff⁴, Ulrich Kalinke², Mike Wattjes⁵, Britta Eiz-Vesper³, Günter U. Höglinger¹, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Twincore Hannover, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine schwerwiegende, opportunistische Viruserkrankung des Gehirns, die durch das humane Polyomavirus 2 (HPyV-2) verursacht wird. Sie betrifft insbesondere Patienten und Patientinnen mit einer erheblich beeinträchtigten zellulären Immunabwehr. Bislang gibt es keine zugelassene Therapie für die PML. Der Einsatz allogener viruspezifischer T-Zellen stellt eine neue erfolgreiche experimentelle Therapie dar.

Ziele: Die Untersuchungen haben das Ziel, prognostische Biomarker für das Ansprechen von PML-Patienten und -Patientinnen auf eine Therapie mit allogenen viruspezifischen T Zellen zu identifizieren.

Fragestellung: Primär soll mit Hilfe immunologischer Biomarker die Frage beantwortet werden, wie sich Therapie-Responder von Non-Respondern unterscheiden.

Methoden: Seit 2020 werden PML-Patienten und -Patientinnen an der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover auf Basis individueller Heilversuche mit HLA-teilpassenden allogenen, viruspezifischen T-Zellen von unverwandten oder verwandten Spendern behandelt. Neben einer intensiven klinischen und liquorchemischen Analyse wird die Immunzellkomposition im Blut der Patienten und Patientinnen vor sowie während der Behandlung durch Einsatz durchflusszytometrischer Verfahren charakterisiert.

Ergebnisse: Die Therapie wurde bei 28 Patienten und Patientinnen durchgeführt. Bei allen Patienten und Patientinnen war zuvor die Diagnose einer definitiven PML im Sinne der Diagnosekriterien der Amerikanischen Akademie für Neurologie gestellt worden. Als Grunderkrankungen litten sie an lymphoproliferativen Erkrankungen (n=17), Autoimmunerkrankungen (n=5), Lymphopenien (n=3), einer HIV-Infektion (n=1), einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (n=1) und einem kombinierten Immundefekt mit Immunglobulinmangel und T-Zell-Defizienz (n=1).

Eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der neurologischen Symptome konnte bei 22/28 Patienten und Patientinnen (Responder) beobachtet werden. Bei insgesamt sechs Patienten und Patientinnen (21 %) kam es trotz der Therapie zu einer Verschlechterung der Symptome (Non-Responder), davon verstarben fünf Patienten und Patientinnen an der PML. Bereits vor Therapiebeginn und auch im Verlauf wiesen die CD8⁺ T-Zellen von Respondern im Vergleich zu Non-Respondern eine deutlich erhöhte IL-2 Expression auf. Ein Anstieg von pNfH sowie ein Anstieg der HPyV-2-Viruslast im Liquor beim Vergleich von erster und letzter Lumbalpunktion korrelierte mit einem schlechteren Outcome nach Therapie (p<0.01 und p<0.001).

Schlussfolgerungen: Die Verringerung der Viruslast sowie ein Rückgang von pNfH im Liquor stellen positive prognostische Marker für das Ansprechen von PML-Patienten und -Patientinnen auf eine Therapie mit allogenen, viruspezifischen T-Zellen dar. Bereits prätherapeutisch könnte die IL-2 Expression der CD8⁺ T-Zellen als Marker für das Therapieansprechen dienen.



Brain white matter changes in individuals who recovered from mainly mild to moderate SARS-CoV-2 infection

Felix Leonard Nägele¹, Marvin Petersen¹, Carola Mayer¹, Elina Petersen², Simone Kühn³, Jürgen Gallinat³, Uta Hanning⁴, Jens Fiehler¹, Raphael Twerenbold⁵, Christian Gerloff¹, Götz Thomalla¹, Bastian Cheng¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Epidemiologisches Studienzentrum, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Hamburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland; ⁵Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Hamburg, Deutschland

Background: Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) may present with neurological symptoms that can persist for several months after the disease onset. Preliminary research suggests multiple underlying pathophysiological mechanisms. While there are only few brain imaging studies focusing on gross pathologies visible on conventional MRI or subtle gray matter alterations, detailed investigations of the cerebral white matter are largely lacking.

Aim: Utilizing advanced 3T diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) and neuropsychological assessment, we aim to study brain white matter alterations and neurocognitive deficits which may be associated with a mild to moderate course of COVID-19.

Methods: Neuropsychological assessment and dMRI were performed in 223 non-vaccinated individuals in median ~10 months after a positive polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2 within the Hamburg City Health Study, a large German population-based cohort study. Two hundred twenty-three healthy controls, who were assessed according to the same study protocol prior to the SARS-CoV-2 pandemic, were matched for age, sex, education and cardiovascular risk factors. We extracted skeletonized maps of diffusion tensor imaging, free-water imaging and fixel-based analysis measures of white matter microstructure.

Subsequently, analyses of covariance, controlling for age, sex, and education, were used to compare means of skeletonized diffusion imaging measures and neurocognitive scores (mini mental state examination, animal naming test, world list recall, trail making test) between post-SARS-CoV-2 individuals and healthy controls. To assess the spatial extent of white matter alterations, we additionally performed voxel-wise, permutation-based statistics with family-wise error correction.

Results: Both groups were well matched regarding demographics and cardiovascular risk factors. After Bonferroni-correction for multiple testing, global measures of mean diffusivity and free-water were significantly elevated in post-SARS-CoV-2 individuals comparing to healthy controls. These effects remained stable when excluding formerly hospitalized patients (n=18). Voxel-wise statistics revealed a similar pattern of predominant free-water and mean diffusivity increases in 38 % and 41 % of the white matter skeleton of post-SARS-CoV-2 subjects, respectively, comparing to very localized changes in other diffusion indices such as fractional anisotropy (≤ 3 %) (Fig. 1). Neurocognitive scores did not significantly differ between groups.

Conclusion: We investigated cerebral white matter microstructure and neurocognition of individuals who recovered from mainly mild to moderate COVID-19. While voxel-wise statistics show marginal effects in other diffusion parameters, they predominantly corroborate our findings of global increases in mean diffusivity and free-water in the absence of significant global effects in other indices.

These findings show that subtle changes in white matter water content may last beyond the acute infection with SARS-CoV-2, albeit without any apparent clinical substrate in our data. External validation and longitudinal follow-up investigations are needed to determine the source and consequences of the observed white matter alterations.

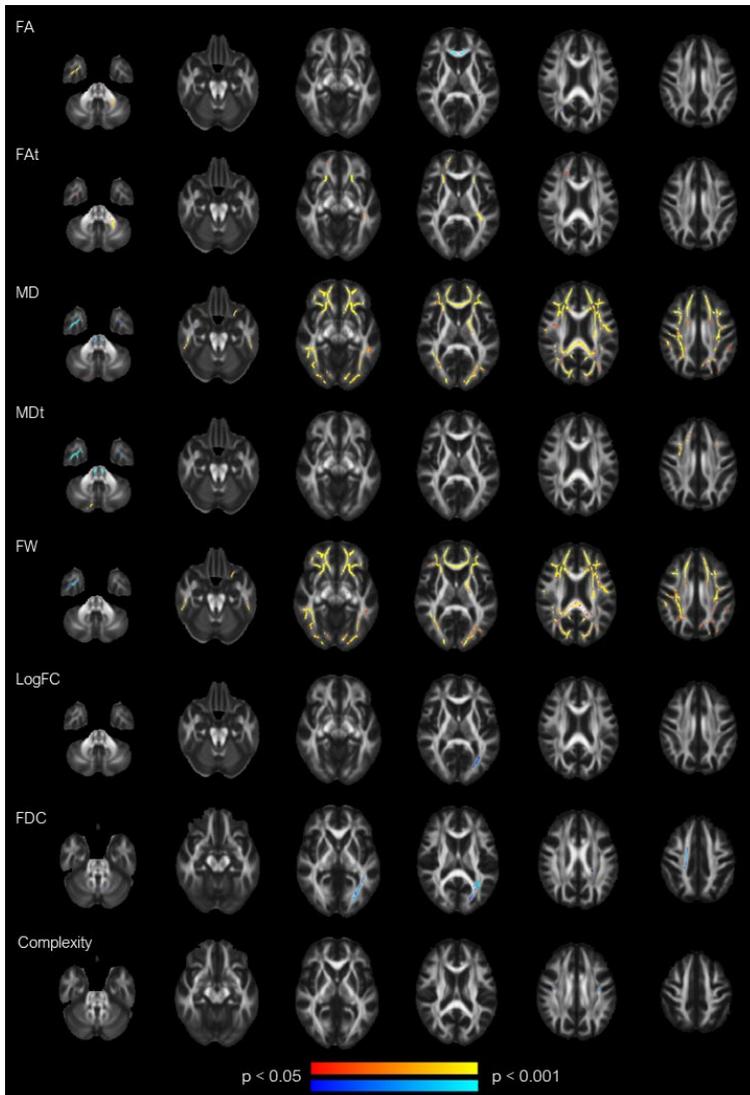


Fig.1. Family-wise error corrected results of voxel-wise statistics. Red-yellow: SARS-CoV-2 > healthy controls, blue-turquoise: SARS-CoV-2 < healthy controls. FA = fractional anisotropy, Fat = free-water corrected FA, MD = mean diffusivity, MDt = free-water corrected MD, FW = free-water, logFC = logarithm of fiber cross-section, FDC = fiber density and cross-section



S. intermedius-bedingter schwerer Verlauf einer Sinusitis sphenoidalis mit Meningitis und Hirnabszess bei heterozygoter Mutation im IKZF1-Gen

Burcin Dogan¹, Sarah Goretzki¹, Adela Della Marina^{1,2}, Christian Dohna-Schwake¹, Bernd Schweiger³, Philipp Dammann⁴, Dirk Holzinger⁵

¹Universitätsmedizin Essen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde I, Essen, Deutschland;

²Department of Paediatric Neurology, Centre for Translational Neuro- and Behavioural Sciences, Centre for Neuromuscular Disorders, Essen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Pädiatrische Radiologie, Essen, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurochirurgie, Essen, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Essen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Essen, Deutschland

Hintergrund: Bei schweren Hirnabszessen durch *Streptococcus intermedius* (*S. intermedius*) wurden in seltenen Fällen lebensbedrohliche Verläufe beschrieben. *S. intermedius* (β-hämolisierend, gram positiv) wird der *Streptococcus milleri*-Gruppe zugeordnet, die dem normalen Mikrobiom zugehörig ist. Erreger dieser Gruppe neigen zur Abszessbildung und können unter anderem auch Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) verursachen. Ein Zusammenhang von *S. intermedius* Infektionen mit einer Abszessentwicklung im ZNS wurde bisher nicht beschrieben, Daher sind weiterführende Untersuchungen erforderlich, die die Abszess-Entstehung erklären.

Methoden: Fallbericht einer bisher immunkompetenten Patientin mit schwerem Verlauf einer Sinusitis sphenoidalis mit Meningitis durch *S.intermedius*. Darstellung von mikrobiologischen Ergebnissen, Bildgebungen sowie Granulozyten-, TLR- sowie XIAP/NOD2- Funktionstests und genetische Analyse mittels Trio-Sequenzierung.

Fallbeschreibung: Die 10 Jahre alte Patientin entwickelte Fieber und eine ausgeprägte neurologische Symptomatik (progrediente Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningismus, linksseitige retrobulbäre Schmerzen und ipsilaterale Orbita-Schwellung). In wiederholten Lumbalpunktionen waren grenzwertig Leukozytenkonzentrationen (max 8/μl) nachweisbar, in den Liquorkulturen gelang kein Keimnachweis. Das MRT des Schädels zeigte eine Sinusitis sphenoidalis rechts und Sinusvenenthrombose. Nach kalkulierter Therapie mit Vancomycin, Cefotaxim und Aciclovir erfolgte eine operative Eröffnung der Sinus sphenoidales, aufgrund eines rechtseitig frontotemporoparietalen subduralen Empyems (Abb.1, Abb.2) zudem erfolgte eine rechts temporale Kraniotomie zur Entlastung. Im Verlauf entwickelte sich eine multifokale intrazerebrale Blutung rechts mit ausgedehnter Subarachnoidalblutungs-Komponente. Intraoperativ gelang der Nachweis von *Streptococcus intermedius* mit Resistenz gegenüber Cefotaxim/Ceftriaxon, in weiteren infektiologische Untersuchungen gelang kein weiterer Keimnachweis. Umstellung der Antibiose auf Meropenem/Teicoplanin, dann auf eine Linezolid- Monotherapie aufgrund der Möglichkeit oraler Applikation. Die antibiotische Therapie erfolgte über insgesamt 8 Wochen. Darunter war die Patientin fieberfrei. Seither liegt ein Residualzustand mit linksseitiger Hemiparese, zentraler Fazialisparese, homonymer Hemianopsie nach links und eine Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Anforderung vor. Ein Jahr später erfolgte die geplante Implantation einer allogenen Knochenplastik, es trat im OP-Bereich erneut ein epidurales Empyem (Abb.3), diesmal Nachweis von *S. epidermidis* und erneut kalkulierte Antibiose mit Cotrimoxazol.

Ergebnisse: Die laborchemisch und funktionelle immunologische Diagnostik erbrachte keinen wegweisenden Befund. Eine Trio-Sequenzierung der Familie zeigte bei der Patientin und ihrer Mutter (die im Kindesalter ebenfalls unter wiederholten Abszessen litt) eine Variante c.356G>C; p.Cys119Ser im *IKZF1*-Gen. Mutationen im *IKZF1*-Gen werden im Zusammenhang des autosomal dominanten IKAROS Immundefekts, welches u. a. mit rezidivierenden sinopulmonalen Infektionen einhergeht, beschrieben. Der Defekt präsentiert sich meist als variables Immundefektsyndrom (mit Hypogammaglobulinämie und verminderter B-Zellzahl), diese Veränderung besteht bei der Patientin allerdings nicht.

Schlussfolgerungen: *S. intermedius* führt in seltenen Fällen zu zerebralen Abszessformationen, sodass diese bei entsprechenden neurologischen Symptomen bildmorphologisch ausgeschlossen werden sollen. Die Variante c.356G>C im *IKZF1*-Gen ist in fachspezifischen Datenbanken bisher nicht beschrieben, sie wird allerdings von mehreren Analyseprogrammen als pathogen gewertet. Aufgrund der positiven klinischen Anamnese bei der Mutter der Patientin und der Pati-

entin selbst und der Tatsache, dass sich die Mutation im hot-spot des Gens befindet, gehen wir von der Pathogenität auch im unseren Fall aus. Bei schwer verlaufenden Meningitiden sollten insbesondere bei einer auffälligen Familienanamnese Untersuchungen auf einen angeborenen Immundefekt erfolgen.

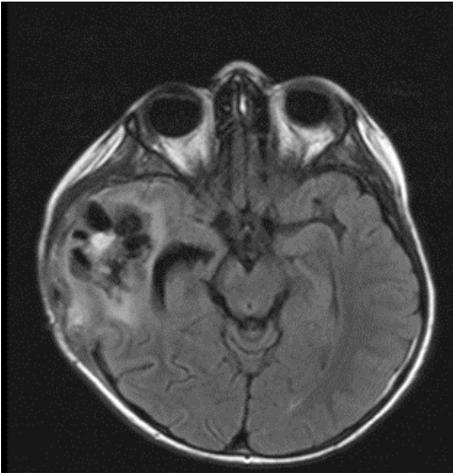


Abb. 1

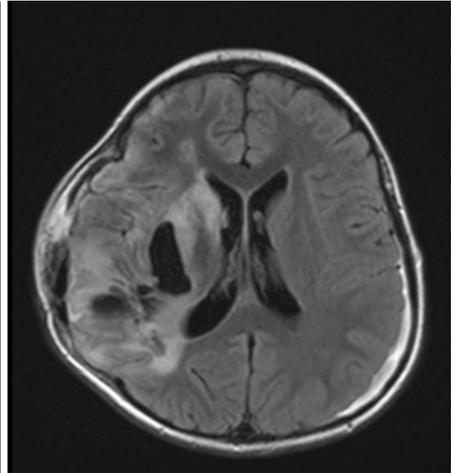


Abb. 2

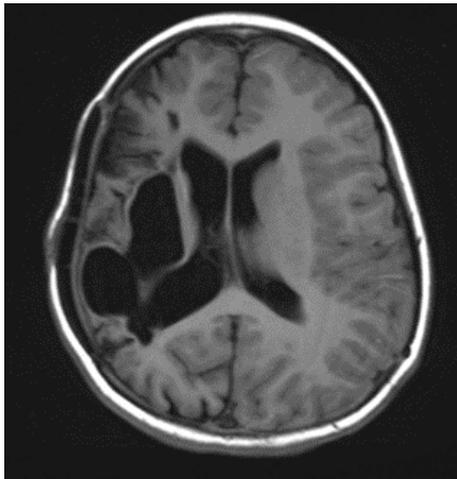


Abb. 3



Frequenz und Erregerspektrum meningitischer und meningoenzephalitischer Erkrankungen in Norddeutschland

Kamelia Ivanova¹, Justina Dargvainiene², Frank Leybold²

¹Labor Dr. Wisplinghoff, Köln, Deutschland; ²Institut für Klinisch Chemie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Bei Patienten und Patientinnen mit infektiösen Meningitiden und Meningoenzephalitiden bleiben die ursächlichen Erreger häufig unbekannt. Mittels seit einigen Jahren erhältlicher, qualitativer, multiplexierter Nukleinsäure-Amplifikations-basierter Techniken (NAT) können 14 unterschiedliche Erreger im Liquor innerhalb von einer Stunde nachgewiesen werden.

Ziel und Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war die Analyse einer multizentrischen, norddeutschen, krankenhausbasierten Fall-Kohorte von Patienten und Patientinnen mit Nachweis eines Erregers mittels Multiplex-Liquor NAT (FilmArray® ME-Panel). Die Fragestellung war die deskriptive Beschreibung der Art, relativen Häufigkeit und klinischen Assoziation sowie positiv-prädiktiven Wertigkeit der Erregernachweise im Liquor.

Methoden: In Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung der Krankenakten bezüglich vordefinierter Parameter der Liquordiagnostik und klinischen Manifestation aller konsekutiven Patienten und Patientinnen mit ≥ 1 positivem Erregernachweis aus dem Liquor mittels FilmArray® ME (Escherichia coli K1, Cytomegalovirus (CMV), Cryptococcus neoformans/gattii, Haemophilus influenzae, Herpes simplex-Virus 1 (HSV1), Listeria monocytogenes, Herpes simplex Virus 2 (HSV2), Neisseria meningitidis, Humanes Herpes-Virus 6 (HHV6), Streptococcus agalactiae, Humanes Parechovirus, Streptococcus pneumoniae, Varizella zoster-Virus (VZV), Enterovirus (EV)) zwischen Dezember 2016 und März 2019 aus den teilnehmenden Kliniken (Kiel, Lübeck, Pinneberg). Zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit wurde die Untergruppe der Patienten und Patientinnen untersucht, bei denen kulturelle Liquorverfahren bei bakteriellen Erregern oder unabhängige einzelne NAT Verfahren zur Bestätigung viraler Pathogene durchgeführt wurden und deren Erkrankung klinisch-neurologisch als „wahrscheinlich ursächlich erreg器bedingt“ eingeschätzt wurde.

Ergebnisse: Von 6892 durchgeführten Untersuchungen ließen sich bei 131 Patienten und Patientinnen (1,9 %) Erreger nachweisen. Bei 126 Patienten und Patientinnen (96 %) lagen ausreichend klinische Informationen vor. Am häufigsten traten Enterovirus- (30 %), Varizella-Zoster-Infektionen (28 %) und Pneumokokken-Meningitiden (11 %) auf. HSV-1-Enzephalitiden (HSVE), Meningokokken-Meningitiden sowie Listerien- und HHV6-Meningitiden waren ähnlich häufig (5 %, 6 %, 3 %, 4 %). Patienten und Patientinnen mit Enterovirus-Meningitiden waren am jüngsten (Median 22Jahre, 65 % Kinder/Jugendliche), Patienten und Patientinnen mit HSV-1-Enzephalitiden, VZV-Radikulitiden und Listerien-Meningoenzephalitiden am ältesten (median 68, 65, 69 Jahre). Zu den selten diagnostizierten Erreger gehörten auch Kryptokokkus neoformans/gattii, HSV-2, E. coli, Human parechovirus. Es wurden keine Liquornachweise für CMV, H. influenzae und S. agalactiae dokumentiert.

Die niedrigsten positiv-prädiktiven Werte (PPW) in unserer Kohorte fanden sich für HSV-1 (6/9, 66 %) und HHV6 (5/9, 55 %), hohe PPW für VZV (35/35, 100 %), Pneumokokken (14/15, 93 %), Meningokokken (7/7) und Listerien (4/4).

Schlussfolgerungen: Multiplex-NAT Verfahren aus dem Liquor ermöglichen einen deutlich höheren Diagnosehäufigkeit als Standardverfahren. Das Erregerspektrum in Norddeutschland entspricht den Erwartungen, insbesondere bei den Enteroviren-Meningitiden bestehen aber deutliche regionale Unterschiede. Berücksichtigt werden muss bei dieser Diagnostik insbesondere der für HHV6 bekannte¹ mäßige positiv-prädiktive Wert. Überraschenderweise lag der PPW für HSV-1 in unserer Kohorte ebenfalls unerwartet niedrig, dieser Befund sollte in einer unabhängigen Kohorte überprüft werden. Grundsätzlich sollten immer parallele, kulturelle Untersuchungen des Liquors und ggfs. Einzel-NAT-Bestätigungsteste für virale Pathogene angestrebt werden.

Literatur:

1. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. Clin Infect Dis. 2018 Sep 14;67(7):1125-1128. doi: 10.1093/cid/ciy288. PMID: 29635334; PMCID: PMC7108106.

Adoptive allogene T-Zell-Therapie verbessert klinisches Outcome bei der JC-Virus Körnerzell Neuronopathie

Lea Grote-Levi¹, Nora Möhn¹, Agnes Bonifacius², Sabine Tischer-Zimmermann², Britta Maecker-Kolhoff³, Mike P. Wattjes⁴, Britta Eiz-Vesper², Günter U. Höglinger¹, Thomas Skripuletz¹

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

²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Hannover, Deutschland;

³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland;

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Immunsuppressive Therapien wie Rituximab oder Azathioprin werden bei einer Vielzahl von autoimmunen Erkrankungen eingesetzt und haben die Prognose deutlich verbessert. Diese Systemtherapien bergen jedoch ein erhöhtes Risikoprofil insbesondere gegenüber opportunistischen Infektionen. Die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML), ausgelöst durch eine lytische Destruktion primär der Oligodendrozyten durch das John Cunningham Virus (JCV; Humanes polyoma-Virus 2), stellt eine opportunistische Virusinfektion des zentralen Nervensystems dar.

Neben der PML stellt die JC-Virus Körnerzell Neuronopathie (englisch: JC-granule cell neuronopathy, JC-GCN) eine weitere, seltene JCV-Infektion des zentralen Nervensystems dar, wobei hier pathophysiologisch eine Infektion der Körnerzellschicht des Kleinhirns und konsekutiv klinisch ein cerebelläres Syndrom prädominiert. Bei positivem liquorchemischen JC-Virusnachweis zeigt sich hier ferner kernspintomographisch bei fehlenden PML-typischen Läsionen eine primär cerebellär dominierende Atrophie.

Ziele: Mit diesem Fallbericht soll eine seltene Differentialdiagnose des cerebellären Syndroms bei immunsupprimierten Patienten und Patientinnen aufgezeigt und ein innovativer experimenteller Therapieansatz zur Behandlung einer opportunistischen Virusinfektion des zentralen Nervensystems dargestellt werden.

Fragstellung: Erzielt eine adoptive allogene BK-Virus-spezifische T-Zell-Therapie einen positiven Therapieeffekt bei der JC-Virus Körnerzell Neuronopathie?

Methoden: Fallbericht einer 47-jährigen Patientin mit Sjögren-Syndrom, welche unter langjähriger immunsuppressiver Kombinationstherapie ein cerebelläres Syndrom entwickelte. Bei neu diagnostizierter wahrscheinlicher JC-Virus Körnerzell Neuronopathie erhielt sie eine adoptive allogene, HLA-teilpassende BK-Virus-spezifische T-Zell-Therapie und zeigt ein Therapieansprechen mit deutlicher Verbesserung der klinischen Beschwerden.

Fallbericht: Bei der Patientin erfolgte bei Autoimmunerkrankung im Sinne eines Sjögren-Syndroms eine langjährige immunsuppressive Therapie mittels Prednisolon und Azathioprin (jeweils >20 Jahre) sowie Rituximab (>13 Jahre). Erste neurologische Beschwerden bemerkte die Patientin in Form von Cephalgien. Subakut entwickelte sie eine progrediente Gangstörung, eine Sehstörung bei gestörter visueller Fixationsmöglichkeit bei Kopfbewegung sowie Dysarthrie.

In der initialen neurologischen Untersuchung zeigte sich ein cerebelläres Syndrom mit Dysarthrie, Dysphagie, sakkadierter Blickfolgebewegung sowie Tetraataxie bei allseits gesteigertem Muskeleigenreflexniveau. Im kurzfristigen Verlauf zeigte sich eine rasche klinische Verschlechterung mit neuer beidseitiger vollständigerfazialer Parese, Anarthrie, ausgeprägter Dysphagie mit Indikation zur Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie und progredienter Visusminderung bis hin zur Erblindung.

Ferner bestand eine fluktuierende Augenmuskelparese, die Patientin wurde bettlägerig. Kernspintomographisch zeigte sich eine infratentoriell betonte Hirnvolumenatrophie mit Nachweis von T2-Signalsteigerungen pontomesenzephal sowie symmetrisch im Tractus corticospinalis. Im FDG-PET/CT imponierte ein cerebellär bestehender Glucose-Hypometabolismus. Liquorchemisch ließ sich neben einer leichten Schrankenfunktionsstörung ein positiver JC-Virusdirektnachweis erbringen.

Die immunsuppressive Therapie wurde auf eine intravenöse Immunglobulin-Therapie umgestellt. Unter Annahme einer wahrscheinlichen JC-Virus Körnerzell Neuronopathie erfolgte die Einleitung einer adoptiven allogenen BK-Virus-spezifischen T-Zell-Therapie. Insgesamt erhielt die Patientin sechs Gaben, welche ohne schwere Nebenwirkungen vertragen



wurden. Unter Therapie zeigte sich die Patientin deutlich klinisch profitierend: Sie ist 12 Monate nach Erstvorstellung selbstständig stand- und gehfähig, bei Möglichkeit der oralen Nahrungsaufnahme nicht mehr auf eine Sondenernährung angewiesen, zeigt eine Visuszunahme sowie eine Verbesserung der Dysarthrie. Kernspintomographisch imponiert eine deutliche Regredienz der Signalsteigerungen im Hirnstamm.

Schlussfolgerungen: Eine langjährige immunsuppressive Therapie stellt einen Risikofaktor für eine opportunistische Virusinfektion des zentralen Nervensystems dar. Bei Auftreten eines subakuten cerebellären Syndroms sollte bei diesem Patientenkollektiv neben paraneoplastischen Syndromen, malignen Kleinhirnprozessen oder metabolischen/pharmakologischen Ursachen aus infektiologischer Sicht differentialdiagnostisch eine opportunistische Virusinfektion im Sinne einer JC-Virus Körnerzell Neuronopathie bedacht werden. Eine adoptive allogene BK-Virus-spezifische T-Zelltherapie stellt einen innovativen experimentellen Therapieansatz zur Behandlung dieses Krankheitsbildes dar.

525

Ausgedehntes Marklagerödem bei subakuten COVID-19 Patientinnen und Patienten mit neurologischen Symptomen

Jonas Hosp¹, Alexander Rau², Ganna Blazhenets³, Nils Schröter¹, Marco Reiser⁴, Andrea Dreßing¹, Tobias Bormann¹, Elias Kelnner², Dirk Wagner², Horst Urbach², Philipp Tobias Meyer³, Cornelius Weiller¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuroradiologie, Freiburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Nuklearmedizin, Freiburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Medizinphysik, Freiburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin 2, Infektiologie, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Neuropathologische Studien zeigen inflammatorische Veränderungen in der weißen Substanz bei verstorbenen COVID-19 Patienten und Patientinnen. Dennoch ist das zerebrale MRI bei Patienten und Patientinnen mit neurologischen Symptomen meist normal.

Ziele: Prospektive Untersuchung von Patienten und Patientinnen mit neurologischen Symptomen in der subakuten Phase von COVID-19 mittels Diffusions-Mikrostruktur-Bildgebung (DMI) zwecks Korrelation mikrostruktureller Veränderungen mit der klinischen Symptomatik.

Fragestellung: Kann man mittels DMI-Bildgebung mikrostrukturelle Veränderungen bei COVID-19 Patienten und Patientinnen feststellen? Kann man diese mit inflammatorischen Markern oder der klinischen Symptomatik in Verbindung bringen? Wie sind diese mit dem zerebralen Glukosemetabolismus als etabliertem Marker für die regionale neuronale Funktion assoziiert?

Methoden: Prospektive monozentrische Querschnittsstudie von COVID-19 Patienten und Patientinnen (positive SARS-CoV-2 PCR) im subakuten Stadium der Erkrankung (ca. 4 Wochen nach Symptombeginn), die aus internistischer Indikation zwischen dem 20. April 2020 und dem 10. Mai 2021 stationär behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patienten und Patientinnen welche aufgrund von zumindest einem neu aufgetretenen neurologischen Symptom oder neuen kognitiven Defiziten eine cMRT inklusive DMI erhalten haben. Vorbestehende kognitive Defizite, Alter < 18 Jahre, neurodegenerative Krankheiten und ausschließliche Intensivtherapie waren Ausschlusskriterien.

Ergebnisse: 20 Patienten und Patientinnen (57.3 ± 17.1 Jahre; 16 männlich) wurden eingeschlossen und erhielten 29.3 ± 14.8 Tage nach positiver PCR das MRT. Neurologische Symptome umfassten neue kognitive Einschränkungen (55 %), Hirnnervenpareesen (15 %), ischämische Ereignisse (15 %), Delir (10 %) und epileptische Anfälle (5 %). Ein Defizit im MoCA-Test bestand bei 70 % der Patienten und Patientinnen (22.4/30 Punkte als Durchschnitt) mit Störung v.a. der frontalen und parietalen Funktionen. In den konventionellen MRI-Sequenzen zeigten sich keine die Symptomatik erklärende Befunde. Der Vergleich der DMI-Parameter der gesamten weißen Substanz mit einer alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollgruppe (n = 35) zeigte jedoch eine signifikante Wasserverschiebung vom zellulären Kompartiment ins Intersti-

tium, passend zu einem vasogenen Ödem. Dieser Effekt war im gesamten supratentoriellen Marklager ausgedehnt und zeigte eine fronto-parietalen Betonung. Das Ausmaß der Wasserverschiebung war signifikant invers korreliert mit dem MoCA-Wert ($r = -0.64$, $p = 0.006$) und zeigte einen Trend zur Korrelation mit Interleukin-6 Spitzenspiegeln ($r = 0.48$, $p = 0.068$). Bei 14 von 20 Patienten und Patientinnen, die zusätzlich ein ^{18}F FDG-PET des Gehirns erhalten haben, zeigte sich im Gruppenvergleich mit einem Kontroll-Patienten und Patientinnenkollektiv ein vorbekannter kortikaler Hypometabolismus fronto-parietal, passend zur Ausprägung des Marklageödems.

Dass durch eine Voxel-basierte Hauptkomponentenanalyse quantifizierte Ausprägungsmuster der COVID-19-induzierten kortikalen metabolischen Veränderungen war ebenfalls signifikant mit dem Ausmaß der Wasserverschiebung in der weißen Substanz korreliert ($r = 0.57$; $p = 0.039$).

Schlussfolgerungen: Es ergibt sich folgendes pathophysiologisches Konzept: im Zuge einer systemischen inflammatorischen Reaktion bei COVID-19 bildet sich a. e. aufgrund einer Störung der Bluthirnschranke ein ausgedehntes fronto-parietales vasogenes Ödem in der weißen Substanz aus. Dies beeinträchtigt die Aktivierung assoziierter Kortexareale, was sich klinisch u. a. mit einer kognitiven Beeinträchtigung auswirkt.

643

Charakterisierung einer bizentrischen Kohorte von Patienten und Patientinnen mit neurologischen Manifestationen bei Post-COVID-19-Syndrom

Fabian Bösl¹, Yasemin Göreci², Finja Schweitzer², Ann-Katrin Schild³, Maria Schröder⁴, Ameli Gerhard⁵, Harald Prüß⁶, Clemens Warnke², Christiana Franke⁵

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Hindenburgdamm 30, Berlin, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ³Uniklinik Köln, Klinik für Psychiatrie, Köln, Deutschland; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Hindenburgdamm 30, Berlin, Deutschland; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Charitéplatz 1, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Im Anschluss an eine COVID-19 Erkrankung kommt es unabhängig von der Schwere der Akuterkrankung gehäuft zum Auftreten heterogener Beschwerden, welche, wenn die Dauer mehr als 3 Monate umfasst, als Post-COVID-19-Syndrom (PCS) bezeichnet werden. Dabei zählen neurologische und neuropsychologische Symptome zu den führenden Manifestationen. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind nach wie vor ungeklärt und kausale Therapieansätze nicht vorhanden. Für die Betroffenen kommt es im Rahmen des PCS häufig zu Einschränkungen im täglichen Leben und im Beruf, sodass aufgrund der Vielzahl der Betroffenen eine hohe gesellschaftliche Relevanz besteht.

Ziele: Die Charakterisierung einer bizentrischen Kohorte von Patienten und Patientinnen mit neurologischen Beschwerden im Rahmen eines PCS.

Fragestellung: Welche neurologischen Symptome können im Rahmen des PCS auftreten und mit welcher Häufigkeit? Lassen sich spezifische Phänotypen ableiten? Lassen sich die Symptome durch diagnostische Verfahren objektivieren? Gibt es in den diagnostischen Verfahren Hinweise auf eine zugrundeliegende Pathophysiologie?

Methoden: Im Rahmen einer bizentrischen Studie etablierten wir neurologische Spezialambulanzen am Universitätsklinikum Köln und der Charité Berlin für Patienten und Patientinnen mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion und mehr als 3 Monate nach der Akutinfektion anhaltenden neurologischen Beschwerden. Die Patienten und Patientinnen wurden in den Ambulanzen befragt, neurologisch untersucht und erhielten in Abhängigkeit der geschilderten Beschwerden weiterführende Diagnostik.

Patienten und Patientinnen mit anhaltenden kognitiven Einschränkungen wurden mittels einer abgestimmten neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Ein Teil der Patienten und Patientinnen erhielt eine Lumbalpunktion zur differentialdiagnostischen Erhebung und weiteren Untersuchung möglicher pathophysiologischer Mechanismen.



Ergebnisse: In unseren Spezialambulanzen stellten sich zwischen September 2020 und Dezember 2021 350 Patienten und Patientinnen mit neurologischen und neuropsychologischen Beschwerden bei PCS vor. Die überwiegende Anzahl der Patienten und Patientinnen hatte eine COVID-19 Erkrankung mit mildem Verlauf, ohne dass eine stationäre Behandlung oder Sauerstofftherapie benötigt wurde. Weiterhin war der überwiegende Teil der Patienten und Patientinnen weiblich. Die häufigsten geschilderten Beschwerden waren Fatigue und kognitive Einschränkungen.

Weitere häufige Symptome umfassten anhaltende Kopfschmerzen, persistierende Hyposmie und Hypogeusie, Sensibilitätsstörungen und Schwindel. 164 Patienten und Patientinnen wurden mittels einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Von diesen zeigten 103 Patienten und Patientinnen keine relevanten Auffälligkeiten in der Testung auf, im Sinne einer subjektiven Gedächtnisstörung (subjective cognitive decline, SCD).

61 Patienten und Patientinnen wiesen objektivierbare Auffälligkeiten in einer oder mehreren der untersuchten kognitiven Domänen auf, im Sinne einer kognitiven Störung (neurocognitive decline, NCD). Aus den betroffenen Domänen ließ sich kein eindeutiger bzw. für das PCS typischer Phänotyp ableiten. Psychiatrische Einflussvariablen wie Angst und Depression wurden kontrolliert untersucht.

Schlussfolgerungen: Fatigue und kognitive Einschränkungen sind führende Symptome des Post-COVID-19 Syndroms mit hoher sozioökonomischer Bedeutung aufgrund der Einschränkungen der Betroffenen im täglichen Leben. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind Gegenstand weiterer Untersuchungen. Derzeit fehlen Biomarker und andere diagnostische Verfahren zur Sicherung eines PCS, sodass die Abgrenzung von anderen Erkrankungen oft schwerfällt. Ein Ausbau der PCS-Ambulanzen zur weiteren Charakterisierung und Untersuchung des PCS zur Klärung der Pathophysiologie und möglicher kausaler Therapien ist erforderlich. Aufgrund der Vielzahl der Patienten und Patientinnen ist eine enge Verzahnung ambulanter Neurologie, Neuropsychologie und Spezialambulanzen sinnvoll, sowie die Etablierung von Kriterien, die definieren, wann und welche Patienten und Patientinnen in einer Spezialambulanz behandelt werden sollen.

726

Kaum pathologische Befunde bei postCOVID-19 Patienten

Michael Fleischer¹, Muriel Tovar¹, Daniel Jokisch¹, Martha Jokisch¹, Hannah Dinse², Eva-Maria Skoda², Martin Teufel², Christoph Kleinschnitz¹, Mark Stettner¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²LVR-Klinikum Essen, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Essen, Essen,

Hintergrund: Berichte über anhaltende oder neu auftretende Symptome nach einer SARS-CoV-2 Infektion haben sich im Laufe der COVID-19-Pandemie gehäuft und zur Etablierung der „postCOVID-19“-Krankheit bzw. des „longCOVID“ Syndroms geführt. Diese neuen Entitäten sind definiert durch einen zeitlichen Zusammenhang zur Infektion, einer breiten Symptomvielfalt und dem Ausschluss anderer den Beschwerden zugrundeliegende Ursachen. Ein Großteil der beklagten postCOVID-19 Symptome entstammen dem neurologischen Fachgebiet. Eine systemische Stratifizierung der Befunde durch neurologische Diagnostik in postCOVID-19-Patienten und Patientinnen fehlt bisher.

Ziele: Durch eine systematische diagnostische Aufarbeitung mit etablierter neurologischer Diagnostik sollen den neurologischen Beschwerden zugrundeliegende Befunde identifiziert oder ausgeschlossen werden um die Zuführung einer zielgerichteten Therapie zu Verbesserung

Fragestellung: Welche Befunde lassen sich durch eine neurologische Abklärung der Beschwerden von Patienten und Patientinnen welche der Definition (WHO) von postCOVID-19 entsprechen erheben.

Methoden: 171 Patienten und Patientinnen, die die Delphi-Konsenskriterien der WHO für die postCOVID-19-Krankheit erfüllten, wurden einer umfassenden neurologischen Untersuchung unterzogen, die auch neurovaskuläre, elektrophysiologische und Blutanalysen umfasste.

Wenn klinisch indiziert, wurden eine MR-Untersuchung des Kopfes und eine Lumbalpunktion durchgeführt. Darüber hinaus wurden neurokognitiven Untersuchungen, eine Quantifizierung der Fatigue-Symptomatik (Fatigue Inventory scale) sowie eine Analyse zur subjektiven Belastung durch die Symptome (Patient Health Questionnaire, PHQ15) als Abschätzung einer Somatisierung erfasst.

Ergebnisse: Die Patienten und Patientinnen der Kohorte waren überwiegend weiblich, mittleren Alters und hatte zuvor meist einen leichten oder mittelschweren COVID-19 Verlauf. Die häufigsten postCOVID19 Beschwerden waren Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Schwierigkeiten, sich an Namen zu erinnern. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle ergaben die neurologischen Untersuchungen keine Auffälligkeiten. In 97,7 % der Fälle konnte entweder keine Diagnose (außer postCOVID-19) oder eine Diagnose die nicht mit COVID-19 im Zusammenhang steht gestellt werden. Bei sensorischen oder motorischen Beschwerden fand sich in 20n % der Fälle eine neurologische Diagnose, welche einen Teil der Beschwerden erklärte. Psychiatrische Vorerkrankungen wurden als Risikofaktor für postCOVID-19-Symptome identifiziert. Wir fanden hohe Somatisierungswerte und deren Korrelation mit kognitiven Defiziten und Müdigkeitswerten.

Schlussfolgerungen: Da in einigen Fällen die Symptome auf eine andere neurologische Diagnose zurückgeführt wurde, empfehlen wir, die Beschwerden der Patienten und Patientinnen ernst zu nehmen und eine symptomorientierte neurologische Untersuchung durchzuführen. Da in den meisten Fällen keine körperliche Ursache der Beschwerden feststellbar war, konnte keine für postCOVID-19 spezifische Befundkonstellation festgestellt werden. Wir gehen davon aus, dass Distress und Somatisierung postCOVID-19-Symptome verstärken oder sogar verursachen können. Psychotherapie und medizinische Edukation sind wichtige therapeutische Säulen um eine Chronifizierung zu verhindern und das Leiden der Patienten und Patientinnen zu reduzieren.

794

Allogene BK-spezifische Spender-Lymphozyten als Therapie eine HIV-assoziierten JCV-Körnerzell-Infektion

Christian Eggers¹, Britta Eiz-Vesper², Serge Weis³, Thomas Skripuletz⁴, Clemens Schmitt⁵

¹Kepler Universitätsklinikum, Neurologie, Linz, Österreich; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Hannover, Deutschland; ³Kepler Universitätsklinikum, Pathologie, Linz, Österreich; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ⁵Kepler Universitätsklinikum, Onkologie & Hämatologie, Linz, Österreich

Hintergrund: Im Vergleich zur PML ist die Körnerzell-Variante der JCV-Infektion des ZNS sehr selten. Wie bei der PML auch gibt es außer der Immunrestitution durch antiretrovirale Substanzen keine etablierte Therapie. Für die PML gibt es einige Kasuistiken zur Infusion von BK-Virus-spezifischen allogenen Spender-Lymphozyten (donor lymphocyte infusion, DLI).

Kasuistik: Eine 43-jährige unbehandelte HIV-infizierte Frau entwickelte eine progressive Gangataxie und Dysarthrie. Die CD4-Zellzahl im Blut betrug 30/µl. Das MRT zeigte eine nicht-KM-anreichernde, T2-hyperintense Läsion im Vermis cerebelli. Der Liquor zeigte keine Entzündung, aber die JCV-PCR ergab 415 DNA-Kopien/ml. Trotz Anstiegs der CD4-Zellen auf 78/µl unter der neu begonnenen cART verschlechterte sich die Pat., sodass eine alternative Therapie nötig wurde. Eine Hirnbiopsie zeigte eine Infektion der cerebellären Körnerzellen mit JCV und eine perivasculäre lymphozytäre Infiltration. Die Häufigkeit von Lymphozyten mit Spezifität für BKV (ein dem JCV nah verwandtes Virus) war niedrig im Blut der Pat. aber deutlich höher bei ihrem haploidenten Sohn. Von diesem wurden mittels Apherese Leukozyten gewonnen, die BKV-spezifischen Lymphozyten per fluorescence associated cell sorting (FACS) selektiert und schließlich der Pat. infundiert. Eine weitere klinische Verschlechterung trat nicht ein, und die Pat. verbesserte sich gering über die folgenden Wochen. Die Verträglichkeit war gut, und der Liquor blieb ohne Entzündung.



Schlussfolgerungen: Unser Kenntnis nach ist dies der erste Fall einer Körnerzell-Infektion mit JCV, der mit allogenen BKV-spezifischen Sponderlymphozyten behandelt wurde. Die nur mäßige Besserung kann durch den irreversiblen Verlust cerebellärer Zellpopulationen erklärt werden.

811

Hirnstamm- und bithalamische Encephalitis bei COVID-19 bei einem bisher gesunden Patienten

Yasser Mechat¹, Ilyas Cüceoglu¹, Claas Philip Nähle², Ulrich Cleff¹, Ulrich Hofstadt-van Oy³

¹Knappschaftskrankenhaus Dortmund – Klinikum Westfalen, Klinik für Neurologie, Dortmund, Deutschland; ²St. Marien Hospital Lünen - katholische St. Paulus Gesellschaft, Klinik für Diagnostische und interventionelle Radiologie, Neuroradiologie, Lünen, Deutschland; ³Knappschaftskrankenhaus Dortmund – Klinikum Westfalen, Klinik für Neurologie, Fakultät für Gesundheit – Department für Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke, Witten, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Die durch das „Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV2) ausgelöste Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) kann zu variablen cerebralen Manifestationen führen: Neben der am häufigsten auftretenden Riechstörung wurden gehäuft ischämische Hirninfarkte sowie variable entzündliche Hirnerkrankungen beobachtet.

Ziele: Vorstellung eines besonderen Falls

Fragestellung: Welche klinischen Charakteristika und welches Outcome hat der beschriebene Patient?

Methoden: Ein 27-jähriger, bisher gesunder, gegen SARS-CoV2 ungeimpfter Mann erkrankte einige Tage nach Kontakt zu einem Infizierten an Fieber, Husten, Hals- und Kopfschmerzen. Am Folgetag sei er unruhig und dann bewusstlos geworden. Der Notarzt intubierte den komatösen Patienten und stellte ihn in unserer Klinik vor, wo wir einen analgosedierten Patienten mit erhaltenen Pupillenreflexen sahen. Im CT mit Angiographie fanden sich Normalbefunde, im Liquor fanden sich (wie auch nach erneuter Punktion 10 Tage später) 1 Zelle/ul bei normalem Gesamteiweiß, keine oligoklonalen Banden, negative MRZ-Reaktion, keine Antikörper gegen Borrelien, Enteroviren, EBV, VZV, die PCR war für HSV und SARS-CoV2 negativ. Die PCR des Rachenabstriches war für SARS-CoV2 (Variante Omicron B.1.529) deutlich positiv. Bei persistierend tief komatösem Patienten zeigten die SEP des N. medianus über Erb physiologische, über Cortex keine Potentiale. Die MRT zeigte symmetrische, teils nodulär konfluierende Signalveränderungen im Thalamus bds. sowie im Pons mit Schrankenstörung, Ödem und Diffusionsrestriktion, in beiden Lokalisationen fanden sich ausgeprägte punktförmige und konfluierende Suszeptibilitätsartefakte hinweisend auf eine Hämorrhagie. Die time off light-Angiographie zeigte keine Kaliberunregelmäßigkeiten. Eine hochdosierte Steroidstoßtherapie wurde begonnen, am Folgetag war der Patient erweckbar und konnte nach einwöchiger Beatmung extubiert werden. Nun fand sich ein komplexes Hirnstammsyndrom mit horizontaler Blickparese, bilateraler Kaumuskel- und N. facialis-Parese, N. hypoglossus-Parese, Dysarthrie und Dysphagie sowie eine hochgradige Tetraparese. Die Antiphospholipid-Antikörper (IgG und IgM, β 2-Glykoprotein) waren positiv, bei Entlassung fanden sich noch leicht erhöhte Cardiolipid- IgG-Antikörper (24,8 U/l). Die Steroide wurden oral mit 1 mg/kg fortgeführt und langsam bis zur Verlegung in die Rehabilitation auf 40 mg/Tag reduziert, zudem gaben wir gewichtsadaptiert niedermolekulares Heparin. Die SEP des N. medianus im Verlauf waren über Cortex wieder nachweisbar. Die Hirnnervendefizite wie auch die Tetraparese waren langsam rückläufig, bei Verlegung in die Rehabilitation neun Wochen nach Erkrankungsbeginn war der Patient gestützt einige Schritte gehfähig, bei gut verständlicher Sprache und vollständig oral ernährt.

Ergebnisse: Unser bisher gesunder und gegen SARS-CoV2 ungeimpfter Patient erkrankte 1 Tag nach Symptombeginn von COVID-19 an einer schweren hämorrhagischen Hirnstamm-, Mittelhirn- und bithalamischen Encephalitis mit tiefem Koma und Tetraplegie, nach Beginn einer Steroidstoßtherapie war der Verlauf zwar protrahiert, aber dennoch günstig. Wir nehmen daher eine weniger nekrotisierende als demyelinisierende Schädigung der betroffenen Hirnareale an. Weder

ließ eine Vaskulitis noch eine durch SARS-CoV2 induzierte Encephalitis belegen, noch war die Erkrankung als ischämische Schädigung zu deuten, wenn auch die betroffenen Hirnareale im hinteren Stromgebiet liegen - das Kleinhirn war in der MRT allerdings unbeteiligt.

Schlussfolgerungen: Neben häufigeren ischämischen Schlaganfällen i.R. von COVID-19 treten selten auch Encephalitiden auf, die nach der Literatur der akuten demyelinisierenden Encephalomyelitis (ADEM) oder (multi-)fokalen Encephalitiden ähnlich sein können. MRT ähnlich der unseres Falles waren in der Literatur als 2 Einzelfälle zu finden. Unser Fall erweitert das Spektrum der i.R. von COVID-19 auftretenden, wohl immunologisch bedingten und steroidresponsiblen Encephalitiden.



Demenzen

62

Liraglutide and semaglutide: pooled post-hoc analysis to evaluate risk of dementia in patients with type 2 diabetes

Clive Ballard¹, Sarah Friedrich², Thomas Alexander Gerds³, Lotte Bjerre Knudsen⁴, Bernard Zinman⁵, Christian Torp-Pedersen⁶, Caroline Holm Nørgaard⁷, Lina Steinrud Mørch⁸, Daniel Vega Moeller⁴, Kajsa Kvist⁴, Ellen Holm⁹, Charlotte Tim Hansen⁴

¹University of Exeter, College of Medicine and Health, Exeter, United Kingdom; ²Universität Augsburg, Mathematical Statistics and Artificial Intelligence in Medicine, Augsburg, Deutschland; ³University of Copenhagen, Department of Public Health, København K, Denmark; ⁴Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark; ⁵Mount Sinai Hospital, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, Denmark; ⁶Aalborg University Hospital, Department of Cardiology, Aalborg Ø, Denmark; ⁷Nordsjællands University Hospital, Department of Cardiology and Clinical Research, Hillerød, Denmark; ⁸Aalborg University Hospital, Department of Cardiology, Aalborg, Denmark; ⁹Nykøbing Falster HospitalHospitalsvej, Department of Medicine, Nykøbing Falster, Denmark

Background: Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) have previously shown improved measures of memory and reduced phospho-tau burden in preclinical animal models relevant to progressive cognitive impairment. Liraglutide and semaglutide are structurally similar GLP-1 RAs associated with potent glucose-lowering effect, body weight loss and cardiovascular benefits shown in large cardiovascular outcomes trials (CVOTs). In order to investigate the potential effects of GLP-1 RA on dementia in a clinical setting, a *post-hoc* analysis was conducted based on pooled data from three CVOTs.

Method: LEADER, SUSTAIN 6 and PIONEER 6 were randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled CVOTs evaluating the cardiovascular effect of liraglutide or semaglutide vs. placebo, added to standard of care. The trials included patients with type 2 diabetes and established or high risk of cardiovascular disease. A *post-hoc* analysis on pooled data from the three CVOTs was considered appropriate due to the similarities in trial design, patient population and treatment effects. Across all trials 15.820 patients with median follow-up of 3.6 years were included in this analysis.

Dementia-related adverse events (AEs) were identified using Standardised MedDRA (version 21.1) Query for "dementia" narrow search terms. AE data collection across the trials differed in line with the regulatory requirements at the time of trial conduct. In LEADER and PIONEER 6 only serious AEs were systematically collected, while all AEs were collected in SUSTAIN 6. A time-to-event analysis based on the Cox proportional-hazards model using treatment as covariate was used to estimate the hazard ratio for developing dementia.

Results: Across the three CVOTs, 15 GLP-1 RA-treated patients and 32 placebo-treated patients were identified with development of dementia. *Post-hoc* analysis on the pooled data showed a significant estimated hazard ratio of 0.47 [0.25; 0.86]_{95%CI} in favour of the GLP-1 RA treatment versus placebo.

Conclusion: *Post-hoc* analysis based on pooled data from three double-blinded CVOTs suggests, albeit with a low number of events, a reduced risk of dementia with liraglutide or semaglutide treatment in patients with type 2 diabetes.

Entwicklung der Neurodegeneration bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus: eine monozentrische follow-up-Studie

Leonard Leopold Klemke¹, Rüdiger J. Seitz¹

¹LVR-Klinikum Düsseldorf - Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, Abteilung für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Der Normaldruckhydrozephalus (*idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*, iNPH) ist eine neurologische, potentiell reversible Erkrankung des höheren Lebensalters und wurde erstmals 1965 von Adams und Hakim als okkultes Hydrozephalus-Syndrom bei normalem Liquoreröffnungsdruck beschrieben. Der iNPH ist überwiegend durch einen langsam progredienten Verlauf charakterisiert.

Aufgrund des zunehmenden Alters der Patienten und Patientinnen und der sich verändernden Versorgungsstruktur im Gesundheitssystem ist eine genaue Kenntnis der Erkrankung, Diagnose, Therapieoptionen sowie des langfristigen klinischen Verlaufs von sehr großer Bedeutung. Therapeutische Optionen stellen der wiederholte Liquorablass (konservativ) oder die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts (operativ) dar.

Ziele: Es ist bekannt, dass Patienten mit NPH und Veränderungen der neurodegenerativen Biomarker im Liquor (CSF), die auf die Alzheimer-Krankheit hindeuten (AD⁺), von einer Lumbalpunktion profitieren, während Patienten mit NPH und ohne derartige Veränderungen im Liquor (AD⁻) jedoch nicht. Ziel dieser prospektiven Studie war es, Patienten mit NPH im Laufe der Zeit zu untersuchen.

Fragestellung: Untersucht werden sollte der langfristige Verlauf motorischer und kognitiver Leistungen sowie liquorchemischer Veränderungen beider Gruppen. Angenommen wurde, dass Patienten mit einer Alzheimer-typischen Liquorsignatur der Demenzparameter von einem Liquorablass auch langfristig profitieren und sich somit auch für die Implantation eines Shunts eignen.

Methoden: Daten von 41 Patienten mit MR-/CT-morphologischem NPH-Aspekt, aufgeteilt nach den Werten von Neurodegenerationsmarkern im Liquor in eine Alzheimer-negative (AD⁻, $n = 25$) und eine Alzheimer-positive (AD⁺, $n = 16$) Gruppe wurden bei mindestens zwei stationären Aufenthalten hinsichtlich kognitiver und motorischer Funktionen vor und nach Ablass von 40–50ml Liquor cerebrospinalis ausgewertet. Die Ergebnisse beruhen auf einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Post-hoc Tests über die Zeit für jeden der Parameter.

Ergebnisse: Zwischen der Subgruppe der Alzheimer-positiven Patienten und Patientinnen und der Subgruppe Alzheimer-negativer Patienten und Patientinnen ergaben sich signifikante Unterschiede in den motorischen oder neuropsychologischen Untersuchungen im zeitlichen Verlauf.

Insbesondere die Alzheimer-positiven Patienten und Patientinnen profitierten mit zeitlicher Latenz in einzelnen Testvariablen mit signifikant besseren Ergebnissen. Demgegenüber verschlechterten sich die motorischen Werte der AD⁻-Gruppe im zeitlichen Verlauf. Hinsichtlich des kognitiven Leistungsprofils profitierten beide Gruppen; die Alzheimer-negativen Patienten und Patientinnen zeigten relevant gebesserte Ergebnisse im kurzfristigen, die Alzheimer-positive Gruppe im langfristigen Verlauf. Insbesondere verbesserte sich das Kurzzeitgedächtnis langfristig.

Schlussfolgerungen: Diese Verlaufsuntersuchung bestätigt die zuvor beschriebene Assoziation zwischen Alzheimer-Erkrankung und klinischem NPH-Erscheinungsbild und die postulierte Dichotomie von neurodegenerativem und idiopathischen NPH. Patienten und Patientinnen mit einer Alzheimer-typischen Demenzmarker-Signatur sollten nicht von der Möglichkeit einer Shunt-Implantation ausgeschlossen werden.

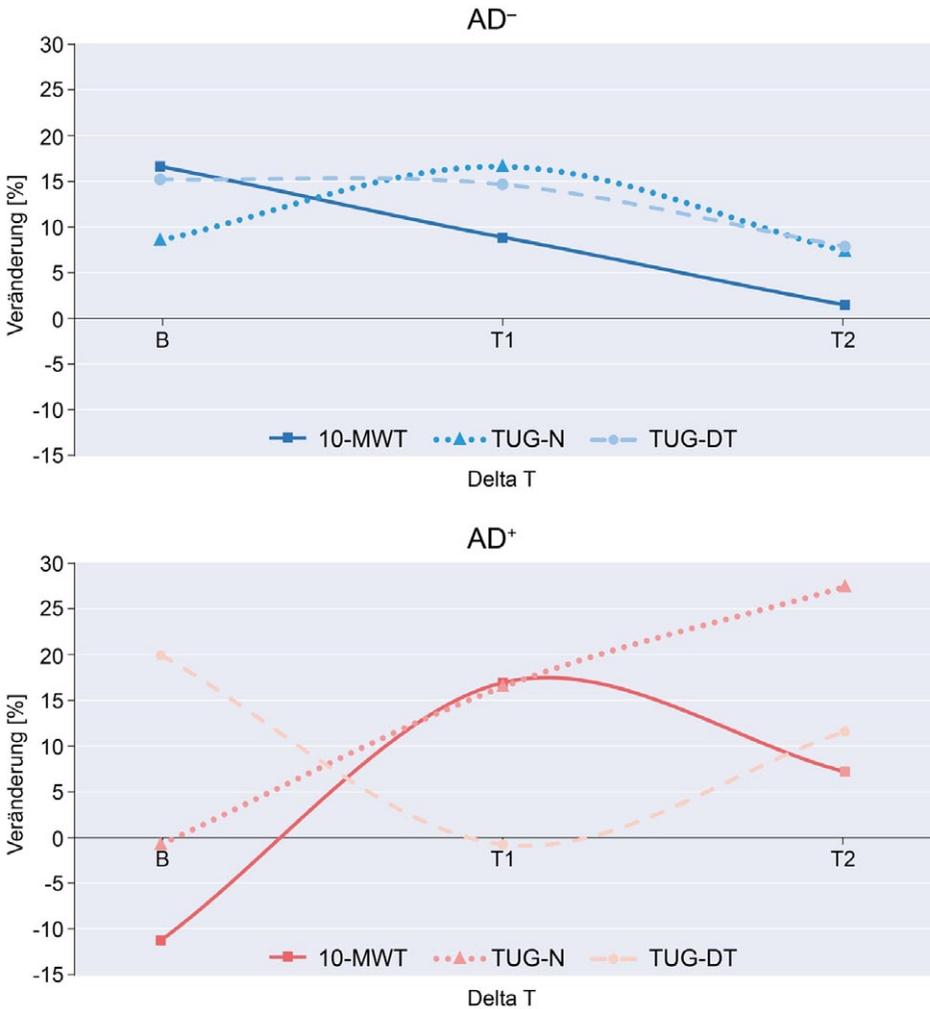


Abbildung 1: Zeitliche Dynamik der Prä-/Post-Tap-Veränderungen angegeben als interpolierten Mittelwerte in [%]. AD⁻ = Alzheimer-negativ, AD⁺ = Alzheimer-positiv, Delta T: Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B); Zeitpunkt der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), 10 Meter-walk-Test (10-MWT), Timed up-and-go Test normal (TUG), Timed up-and-go Test dual task (TUG-DT).

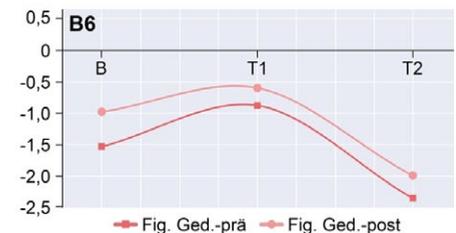
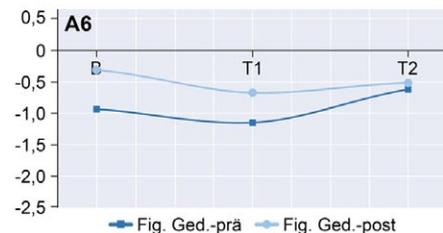
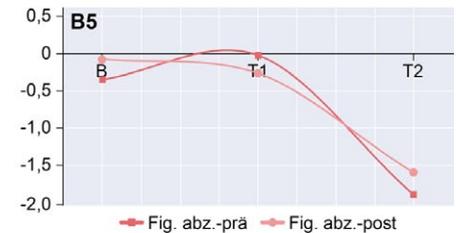
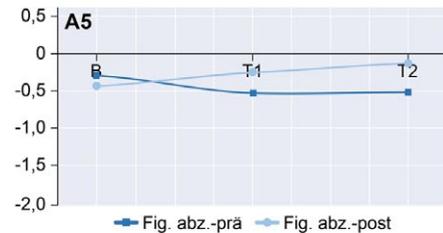
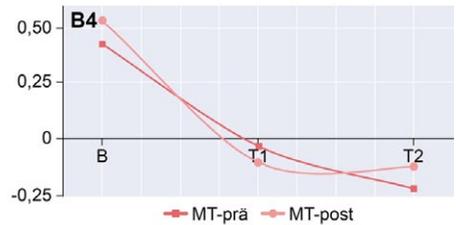
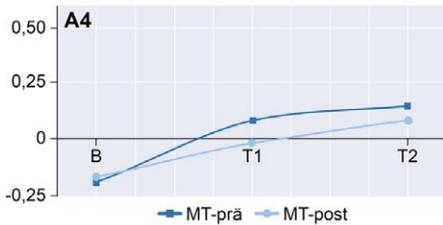
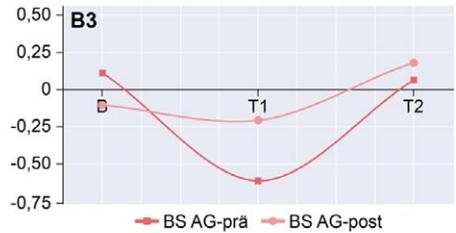
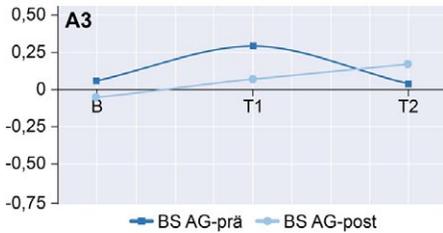


Abbildung 2: Verbundliniendiagramm der neuropsychologischen Testverfahren. Abgebildet sind die z-transformierten Mittelwerte (MW) sowie die polynomische Interpolationslinie 2. Ordnung. (A1 – A6) = Alzheimer-negativ (AD⁻), (B1 – B6) = Alzheimer-positiv (AD⁺), Delta T: Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B); Zeitpunkt der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), Uhrentest (UT), Blockspanne Aufmerksamkeit (BS AG), Blockspanne Kurzzeitgedächtnis (BS KZG), Mosaik-Test (MT), Figurenabzeichnen (Fig. abz.), Figurales Gedächtnis (Fig. Ged.).



Characterization of amyloid-related imaging abnormality in the DIAN-TU-001 trial

Nelly Joseph-Mathurin¹, Jorge J. Llibre-Guerra¹, Austin A. Mccullough¹, Johannes Levin², Yan LI¹, Carsten Hofmann³, Jakob Wojtowicz³, Qing Wang¹, Guoqiao Wang³, Brian A. Gordon³, Charles D. Chen¹, William S. Brooks⁴, Serge Gauthier⁵, Karen C. Holdridge⁶, Ging-Yuek R. Hsiung⁷, Clifford R. Jack, Jr⁸, Gregory Klein³, Mario Masellis⁹, Catherine J. Mummery¹⁰, Gregory M. Preboske⁸, Anna Santacruz¹, David Wallon¹¹, Chengjie Xiong¹, Roy Yaari⁶, Eric Mcdade¹, Randall J. Bateman¹, Stephen Salloway¹², Tammie L.S. Benzinger¹, David B. Clifford¹

¹Washington University School of Medicine, St. Louis, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ³F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz; ⁴Neuroscience Research Australia and University of New South Wales Medicine, New South Wales, Australia; ⁵McGill University, Studies on Aging in Montreal, Montreal, Canada; ⁶Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States; ⁷University of British Columbia, Vancouver, Canada; ⁸Mayo Clinic, Rochester, United States; ⁹Sunnybrook Research Institute, Toronto, Canada; ¹⁰University College London, London, United Kingdom; ¹¹Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Rouen, France; ¹²Warren Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, United States

Background: Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), edema (E) or hemorrhagic (H) type, have been reported in trials of anti-β-amyloid passive immunotherapies in sporadic and dominantly inherited Alzheimer Disease (DIAD). However, beyond *APOE-ε4* the risk factors and clinical implications of ARIA are not well understood, especially in DIAD populations. Here we characterize ARIA, focusing on ARIA-E in the DIAN-TU-001 trial evaluating gantenerumab and solanezumab in DIAD.

Methods: The DIAN-TU-001 trial enrolled 194 participants, including 144 DIAD mutation-carriers receiving gantenerumab (n=52), solanezumab (n=52), or a placebo (n=40). Clinical assessments included the Clinical Dementia Rating (CDR). Imaging assessments included PIB-PET and safety MR, including FLAIR and T2*-GRE. Treatment dosage and *APOE-ε4* status were also reported.

| Gant dose escalation | | Trial start Initial dose 225mg | Titration step 1 450mg | Titration step 2 675mg | Titration step 3 900mg | Titration step 4 1200mg |
|---|----------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| First incident ARIA-E | | 0 | <5% | <5% | <5% | 10% |
| <i>APOE-ε4</i> carriers ^a | | - | 100% | * | 0% | 40% |
| ARIA-E severity | Mean BGTS | - | 3.5 | * | 4 | 2.2 |
| | Averaged count | - | 3 | * | 2.5 | 2.2 |
| | Length | - | 47±10mm | * | 47±27mm | 24±12mm |
| Associated ARIA-H | Averaged count | - | 23±4 | * | 5±7 | 4±6 |
| | Rate of change | - | 18±1 per year | * | 33±46 per year | 3±5 per year |
| Time after titration step (weeks) / dose count | | - | 4.5±0.3 / 1 dose | * | 8.4±0.7 / 2 doses | 11.3±8.8 / 2 to 6 doses (5.1±0.38/2doses for 6% and 20.6±4.3/5-6doses for <5%) |
| Resolution Time (weeks) | | - | 19.9±7.9 | * | 7.7±0.4 | 7.8±3.4 |
| Had dosing escalation paused or dosing reduction after ARIA | | - | <5% | <5% (after ARIA-E resolved) | <5% (after ARIA-E resolved) | <5% |
| Discontinued treatment | | - | <5% | 0 | <5% | 0 |

* To avoid unblinding, data are not reported

^a % of ARIA-E participants with at least one *APOE-ε4* allele

BGTS = Barkhof Grand Total Scale (Barkhof et al, AJNR 2013)

Table 1. ARIA-E incidence (first newly occurring ARIA-E per case) in relation to gantenerumab dose escalation.

Results: Eleven participants developed a total of 14 ARIA-E episodes (discovered on scheduled safety MR) and three had associated mild symptoms reported in retrospect (e.g. headache, imbalance disorder). Though one ARIA-E case was observed in the solanezumab arm, the following results focus on the gantenerumab arm to prevent unblinding.

Recipients of gantenerumab were more likely to develop ARIA-E compared to placebo (odds ratio (OR)=9.29, 95 % confidence interval (CI)=[1.1,75.9], p -value<0.05). ARIA-E participants were PiB-PET+ and 60 % were CDR>0. *APOE-ε4* tends to be associated with risk for developing ARIA-E (OR=5.0, 95 %CI=[1.0,30.4], p -value=0.055). ARIA-E were not observed at initial 225mg dose and were first observed after a titration step (within 4-24 weeks, after 1-6 injections, Table1). Time-to-resolution of ARIA-E was 10.4±6.2weeks. Seven of ten ARIA-E patients paused/reduced dose escalation and three discontinued treatment.

Overall, developing ARIA-E did not increase the odds of trial discontinuation (OR=1.57, 95 %CI=[0.34,7.33], p -value=0.57). ARIA-E occurred primarily in the occipital lobe (71 %) with associated incident ARIA-H (microhemorrhages or superficial siderosis) in 60 % of ARIA-E participants. ARIA-E size was associated with microhemorrhage count (Spearman's rho=0.72, p -value<0.05), rate of change (rho=0.78, p -value<0.01), and baseline PiB-PET (rho=0.68, p -value<0.05). Normalizing by baseline, PiB-PET decreased similarly in ARIA-E+ (-0.21±0.20) and ARIA-E- (-0.16±0.20) participants.

Conclusions: In DIAD, gantenerumab dose over 225mg increased ARIA-E risk, possibly more for *APOE-ε4* carriers. ARIA-E was reversible, generally asymptomatic, and without increased odds of trial discontinuation. These aspects of drug response give insights for managing ARIA-E occurrence in future trials.

147

Die Bedeutung der Differenzierung verschiedener Demenzformen für die logopädische Behandlung

Lena Stein¹

¹SRH Hochschule für Gesundheit, Gera, Deutschland

Hintergrund: Die steigende Relevanz von Demenzerkrankungen ist aufgrund der demografischen Entwicklung nicht zu bestreiten. Damit nehmen die Anforderungen an die Professionen im geriatrischen Bereich zu. Der Fokus dieser Arbeit gilt der Logopädie. Welche Chancen bringt diese Profession mit sich? In den letzten Jahrzehnten ist die Unterschiedlichkeit verschiedener Demenzformen insbesondere bezüglich des sprachlichen Profils deutlich geworden. Die Alzheimer-Demenz (AD), die vaskuläre Demenz (VD) sowie die Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) in ihrer behavioralen Variante (bvFTD) oder als primär progressive Aphasie (PPA) zeigen Einbußen sprachlicher Fähigkeiten und wurden darum aus verschiedensten Demenzformen für diesen Review ausgewählt.

Fragestellung: Ist die Differenzierung der Demenzformen für die logopädische Behandlung sprachlich-kommunikativer Einschränkungen sinnvoll?

Methoden: Mit einer systematischen Literaturrecherche in vier Datenbanken (PubMed, AgeLine, SpeechBite, evidenssst.org) wurden 60 Publikationen ermittelt, von denen 22 in diesen Review einbezogen wurden. Um drei weitere Publikationen wurde diese Zahl durch das Schneeballsystem ergänzt, sodass 25 Publikationen ausgewertet wurden.

Ergebnisse: Auffällig wenig Publikationen wurden zur VD und bvFTD gefunden, deutlich mehr für die AD und PPA. Es ergab sich eine große Heterogenität in den Designs, Interventionen und Kontrollparametern, sodass kein einheitliches Ergebnis gezogen werden kann. Hinzu kommt der niedrige Evidenzgrad der meisten Publikationen.

Schlussfolgerungen: Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit kann weniger eine strenge Differenzierung der Demenzformen empfohlen werden als vielmehr eine Ausarbeitung der Evidenzlage. Nach dem derzeitigen Forschungsstand sollte die Ressourcenorientierung und Einbindung von Angehörigen priorisiert werden.



Korrigierte Normen von Alter, Geschlecht und Bildung bei häufig genutzten neuropsychologischen Tests

Isabell Ballasch¹, Lilli Holste¹, Jannik Florian Scheffels², Josef Kessler¹

¹Medizinische Psychologie - Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Interventionen (CeNDI) der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ²Krankenhaus Lindenbrunn, Abteilung Neuropsychologie, Copenbrügge, Deutschland

Hintergrund: Häufig genutzte und etablierte Screening-Instrumente im Bereich der Diagnostik von kognitiven Beeinträchtigungen und Demenzen sind das MMST, der FAS, der ROCFT Kopie und verzögerter Abruf (VA) sowie der TMT A und B. Jedoch mangelt es bei diesen Verfahren an alters-, geschlechts- und bildungskorrigierten Normwerten, obwohl Studien einen Einfluss von Alter, Geschlecht und Bildung auf das kognitive Leistungsniveau nachweisen [1] und es dadurch zu Fehlklassifikationen mit schwerwiegenden Folgen kommt.

Ziele: Ziel der vorliegenden Studie war die Entwicklung von alters-, geschlechts- und bildungskorrigierten Normen für sechs neuropsychologische Tests (MMST, FAS, ROCFT Kopie und VA, TMT A und B).

Fragstellung: Dabei sollte der Frage nachgegangen werden, ob demographische Faktoren wie Alter, Geschlecht und Bildung die Testleistungen beeinflussen und ob alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte Normwerte für sechs neuropsychologischen Tests genannt werden können.

Methoden: Es wurden Daten von 5854 Patienten und Patientinnen verwendet, die sukzessive im Zeitraum von 2010 bis 2020 in der AG Neuropsychologie in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln im Rahmen einer neuropsychologischen Standarddiagnostik untersucht wurden. Es wurden der DemTect, MMST, FAS, ROCFT Kopie und VA sowie der TMT A und B durchgeführt. Entsprechend der DemTect-Werte (≥ 13 Punkte) wurde ein Kollektiv ohne kognitive Beeinträchtigung (N=1775) zur Entwicklung der Normwerte ausgewählt. Die Stichprobe war im Durchschnitt 61,75 Jahre alt (SD=16,26, Frauen=811 (45,7 %), Männer=935 (54,3 %)). Die Gruppeneinteilung zur Normerstellung erfolgte nach dem Geschlecht (weiblich; männlich), der Bildung (<12 Jahre; ≥ 12 Jahre) und dem Alter (18-50; 51-65; 66-73; 74 bis 100 Jahre).

Aufgrund fehlender Normalverteilung wurden die z-Werte durch eine Flächentransformation nach Bortz und Schuster [2] erstellt. Zunächst wurden die Testwerte in Prozentränge transformiert, welche anschließend in ihre z-Äquivalente mittels Tabellen der Standardnormalverteilungswerte und dazugehöriger Flächen umgewandelt wurden. Normative Daten von $z = -1$ und $\geq PR=16$ entsprechen einer normalen kognitiven Leistung. Alternativ wurden Cut-Off-Werte für den MMST und ROCFT (Kopie) verwendet.

Ergebnisse: Alle sechs kognitiven Tests wiesen signifikante Korrelationen untereinander sowie mit dem Alter, der Bildung und dem Geschlecht auf. Ausnahmen bildeten nicht-signifikante Korrelationen zwischen den FAS bzw. MMST mit dem Geschlecht.

Alter und Bildung hatten auf die Testwerte von allen sechs neuropsychologischen Tests einen signifikanten Einfluss ($p < .001$). Das Geschlecht beeinflusste signifikant die Ergebnisse des ROCFT VA ($p < .001$), TMT A ($p < .037$) und TMT B ($p < .016$). Der Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich des Alter ergab einen nicht-signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen „18-50“ und „51-65“ beim FAS ($p = .218$) und dem ROCFT Kopie ($p = .018$). Ebenso unterschieden sich die Gruppen „66-73“ und „74+“ beim FAS ($p = .246$) und ROCFT VA ($p = .028$) nicht signifikant. Alle weiteren Altersgruppenvergleiche der neuropsychologischen Tests waren signifikant verschieden ($p < .01$).

Für alle sechs kognitiven Tests wurden alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte Normwerte als Prozentränge und z-Werte sowie alternativ als Cut-Offs zur Verfügung gestellt.

Schlussfolgerungen: Die Studie zeigt, dass häufig genutzte Screeningverfahren von Alter, Geschlecht und Bildungsgrad beeinflusst werden, wofür sie nicht, oder nur partiell korrigiert sind. Demnach liefert die Studie alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte Normwerte in Form von Prozenträngen und z-Werten respektive Cut-Offs für sechs neuropsychologische Tests, um eine angemessene Diagnostik zu gewährleisten.

Referenzen:

1. Antonios et al (2019) Cogn Behav Neurol 32
2. Bortz et al (2005) Springer

257

Additive value of early-phase β -Amyloid-PET for the differential diagnosis of dementia syndromes

Sonja Schönecker¹, Sebastian Eckenweber², Carla Palleis¹, Sabrina Katzdobler¹, Florian Eckenweber², Maximilian Scheifele², Daniel Janowitz², Endy Weidinger¹, Carolin Kurz², Elisabeth Kaufmann¹, Leonie Beyer², Katharina Bürger³, Robert Perneczky⁴, Adrian Danek¹, Matthias Brendel², Johannes Levin¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Neurology, Munich, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Nuclear Medicine, Munich, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-Universität München, Institute for Stroke and Dementia Research, Munich, Deutschland; ⁴Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Munich, Deutschland

Background: Several [¹⁸F]-labelled amyloid-PET tracers have obtained approval for estimation of β -amyloid neuritic plaque density in the evaluation of neurodegenerative dementia. Recent studies demonstrated strong agreement between perfusion obtained by early-phase amyloid-PET and glucose metabolism as assessed by [¹⁸F]FDG-PET, indicating the potential of amyloid-PET as a surrogate biomarker of neuronal injury. The ability of amyloid-PET to assess two biomarker categories at a one-stop-shop may therefore eliminate the need for additional [¹⁸F]FDG-PET, and thereby reduce costs, time and radiation exposure.

Aims: The current study aimed to investigate the additive value of early-phase [¹⁸F]florbetaben- and [¹⁸F]flutemetamol-PET in a clinical setting.

Question: Does early-phase β -Amyloid PET aid in the differential diagnosis of dementia syndromes?

Materials and Methods: 89 subjects with a dementia syndrome who were rated as amyloid-negative, neurodegeneration-positive on visual inspection of amyloid PET were included in the analysis. Regional standardized uptake value ratios (SUVR) of early-phase images were converted into z-scores using quantification data of non-demented control subjects. Principal component analysis with direct oblimin rotation was performed to identify groups of similar brain regions based on regional SUVR z-scores. These were subjected to multinomial logistic regression with backward selection to determine the best predictor of final clinical diagnosis, i.e. frontotemporal dementia/psychiatric disorder, suspected 4-repeat-tauopathy or suspected non-Alzheimer's pathology.

| | FTD/psychiatric disorder | Suspected 4R-tauopathy | SNAP | p-value |
|-----------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------|
| | N = 32 | N = 32 | N = 25 | |
| Gender (f/m) | 18/14 | 16/16 | 11/14 | 0.654 |
| Age (y) | 65.8 \pm 10.4 ^c | 69.1 \pm 8.1 | 73.2 \pm 6.3 ^a | 0.008 |
| Education | 14.5 \pm 4.4 | 13.0 \pm 4.2 | 14.1 \pm 3.0 | 0.069 |
| Disease Duration (mo) | 46.6 \pm 46.6 | 44.8 \pm 22.8 | 38.2 \pm 36.2 | 0.166 |
| MMSE | 24.8 \pm 4.7 | 24.8 \pm 4.7 | 26.1 \pm 2.6 | 0.688 |

Significantly different compares to ^aFTD/psychiatric disorder, ^bsuspected 4R-tauopathy, ^cSNAP

f female, FTD frontotemporal dementia, m male, MMSE Mini-Mental State Examination, mo months, SNAP suspected non-Alzheimer's pathology, y years, 4R-tauopathy 4-repeat-tauopathy

Table 1. Demographics of the study sample

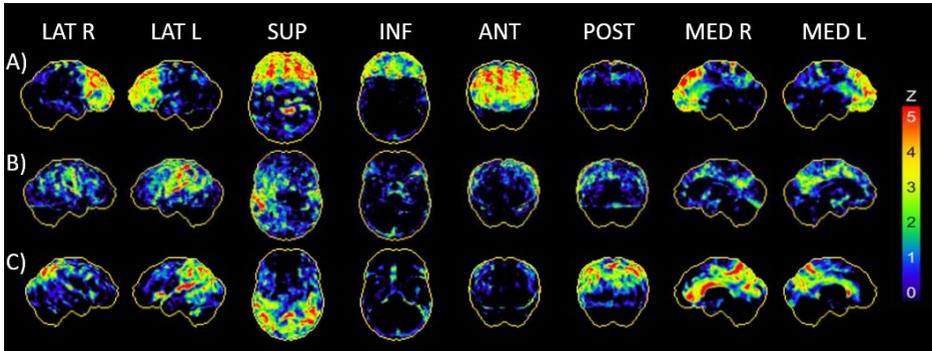


Fig 1. Representative 3D-SSP images (Z-Score maps) of early phase [^{18}F] flutemetamol and florbetaben-PET for three different clinical diagnoses of: a frontotemporal dementia/psychiatric disorder, b suspected 4-repeat-tauopathy c suspected non-Alzheimer's pathology. Surface projections from R, right; L, left; LAT lateral; SUP, superior; INF, inferior; ANT, anterior; POST, posterior; MED, medial.

Results: Principal component analysis based on SUVr z-scores revealed 8 cerebral regions: right temporal lobe, parietooccipital junction, frontal lobe, left temporal lobe, caudate nucleus and thalamus, pre- and postcentral cortex, cerebellum as well as pallidum and putamen. Multinomial logistic regression classified 62/89 (69.7 %) patients into the correct clinical diagnosis group.

Conclusion: The current study demonstrates that early-phase amyloid PET facilitates differential diagnosis of dementia syndromes and may eliminate the need for additional [^{18}F]FDG-PET.

328

Cerebrospinal fluid biomarkers for cerebral amyloid angiopathy

Jochen Sembill¹, Christoph Lusse¹, Mathias Linnerbauer¹, Maximilian Sprügel¹, Anne Mrochen¹, Michael Knott¹, Philip Hölter¹, Tobias Engelhorn¹, Manuel Schmidt¹, Arnd Dörfler¹, Timo Oberstein¹, Juan Maler¹, Johannes Kornhuber¹, P. Lewczuk¹, Veit Rothhammer¹, Stefan Schwab¹, Joji B. Kuramatsu¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Background: Integrating cerebrospinal fluid (CSF)-biomarkers into diagnostic workup of patients with sporadic cerebral amyloid angiopathy (CAA) may support early and correct identification.

Aims: We aimed to identify and validate clinical- and CSF-biomarkers for in-vivo diagnosis of CAA.

Questions: Do CSF-biomarkers validly identify patients with sporadic CAA independent from clinical confounder?

Methods: This observational cohort study screened 2,795 consecutive patients admitted for cognitive complaints to the academic departments of neurology and psychiatry over a 10-year period (2009-2018). We included 372 patients with available hemosiderin-sensitive MR imaging and CSF-based neurochemical dementia diagnostics, i.e. A β 40, A β 42, A β 40/A β 42-ratio, t-tau, p-tau. We investigated the association of clinical- and CSF-biomarkers with the MRI-based diagnosis of CAA, applying confounder-adjusted modeling and receiver operating characteristic analyses.

Results: We identified 67 patients with CAA, 76 patients with Alzheimer's Disease, 75 patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease, 76 patients with Mild Cognitive Impairment with unlikely Alzheimer's Disease, and 78 Healthy Controls. Patients with CAA showed a specific CSF-pattern: average concentration of A β 40 [13,792pg/

ml (10,081-18,063]) was decreased compared to all controls ($p<0.05$); A β 42 [634pg/ml (492-834)] was similar compared to Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease ($p=0.10$, $p=0.93$) but decreased compared to Mild Cognitive Impairment and Healthy Controls (both $p<0.001$); p-tau [67.3pg/ml (42.9-91.9)] and t-tau [468pg/ml (275-698)] were decreased compared to Alzheimer's Disease ($p<0.001$, $p=0.001$) and Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease ($p=0.001$, $p=0.07$), but elevated compared to Mild Cognitive Impairment and Healthy Controls (both $p<0.001$).

Multivariate modeling identified independent association of CAA with older age [Odds-ratio (OR): 1.06, 95 % Confidence Interval (CI) (1.02-1.10), $p<0.01$], prior lobar intracerebral hemorrhage [OR: 14.00, CI (2.64-74.19), $p<0.01$], prior ischemic stroke [OR:3.36, CI (1.58-7.11), $p<0.01$], transient focal neurologic episodes [OR: 4.19, CI(1.06-16.64), $p=0.04$], gait disturbance [OR: 2.82, CI (1.11-7.15), $p=0.03$], and both lower A β 40 [OR: 0.9999, CI (0.9998-1.0000), $p<0.01$] and lower A β 42 levels [OR: 0.9989, CI (0.9980-0.9998), $p=0.01$].

The specific CSF-biomarker profile of patients with CAA proved valid after adjustment for identified clinical confounders. Both amyloid biomarkers showed good discrimination for diagnosis of CAA among adjusted receiver operating characteristic analyses (Area under the receiver operating characteristic curves, A β 40: 0.80, CI (0.73-0.86), $p<0.001$; A β 42: 0.81, CI (0.75-0.88), $p<0.001$).

Conclusions: CAA patients showed a specific CSF-biomarker profile independent of clinical confounders.

Integrating these findings may improve the diagnostic workup of patients with CAA, but warrants future prospective validation.

413

Beta-Synuclein im Liquor als Biomarker-Kandidat für die Alzheimer-Krankheit auch bei der Lewy-Körperchen-Krankheit

Lorenzo Barba¹, Samir Abu Rumeileh¹, Steffen Halbgebauer², Giovanni Bellomo³, Federico Paolini Paoletti³, Patrick Oeckl², Federico Massa⁴, Petra Steinacker¹, Lucilla Parnetti³, Markus Otto¹

¹Martin-Luther-University of Halle-Wittenberg, Department of Neurology, Halle (Saale), Deutschland; ²Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; ³University of Perugia, Section of Neurology, Perugia, Italy; ⁴University of Genoa, Department of Neurology, Genoa, Italy

Hintergrund: Beta-Synuclein ist ein präsynaptisches Protein, das mit Alpha-Synuclein eng verwandt ist. Seine Liquorkonzentrationen wurden bei neurodegenerativen Erkrankungen als Biomarker-Kandidat für synaptischen Schäden untersucht und sind bei der Alzheimer-Krankheit (AD) in den Stadien der Demenz (dem-AD) und der leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI-AD) gleichermaßen erhöht. Bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Lewy-Körperchen-Krankheit (LBD), liegt Beta-Synuclein im Liquor im Normalbereich oder ist bei LBD-Patienten und -Patientinnen mit Demenz nur leicht erhöht.

Ziel: Validierung von Beta-Synuclein im Liquor als spezifischer Biomarker für AD-assoziierte synaptische Schädigung.

Fragestellung: Ist Beta-Synuclein im Liquor bei AD unabhängig vom klinischen Stadium und auch schon in der präklinischen Phase (pre-AD) erhöht? Ist Beta-Synuclein im Liquor ein geeigneter Biomarker, um AD auch bei LBD mit Anzeichen von AD-Kopathologie nachzuweisen?

Methoden: Beta-Synuclein wurde mit unserem selbst entwickelten Immunoassay im Liquor von 210 Patienten und Patientinnen (37 Kontrollen, 108 LBD, 75 AD) gemessen. Gemäß dem ATN-Klassifikationssystem haben wir drei AD-Core-Biomarker (Amyloid- β_{1-42} /Amyloid- β_{1-40} -Verhältnis, A β 42/40; phosphoryliertes Tau 181, p-Tau; Gesamt-Tau-Protein, t-Tau) bestimmt, um das Vorhandensein einer AD-Pathologie bei allen Patienten und Patientinnen festzustellen. Die AD-Patienten und -Patientinnen wurden anhand des Clinical Dementia Rating Scores (CDR) in drei Untergruppen eingeteilt: pre-AD (CDR=0,0, n=17); MCI-AD (CDR=0,5, n=28); dem-AD (CDR \geq 1,0, n=30).



Ergebnisse: Beta-Synuclein im Liquor war in allen AD-Untergruppen im Vergleich zu Kontrollen und LBD erhöht ($p < 0,0001$ für alle Vergleiche), während die Biomarker-Werte bei LBD-Patienten und -Patientinnen im Normalbereich lagen. Fünfzehn LBD-Patienten und -Patientinnen ($n = 15/108$, 13,9 %) hatten pathologische Liquorwerte von A β 42/40 und p-Tau, und wurden deswegen als LBD-Patienten und -Patientinnen mit AD-Kopathologie (LBD-AD, A+T+N \pm -Profil) klassifiziert. LBD-AD-Fälle zeigten erhöhte Beta-Synuclein-Spiegel im Liquor im Vergleich zu LBD ohne AD ($p < 0,0001$) und zu Kontrollen ($p < 0,0001$), aber nicht zu AD-Patienten und -Patientinnen. Ähnlich war t-Tau im Liquor bei AD und LBD-AD im Vergleich zu LBD ohne AD und Kontrollen ebenfalls erhöht ($p < 0,0001$ für alle Vergleiche), aber im Gegensatz zu Beta-Synuclein hatten AD-Patienten und -Patientinnen höhere t-Tau-Werte als LBD-AD ($p = 0,04$). Basierend auf der Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analyse lieferte die Messung von Beta-Synuclein im Liquor einen robusten diagnostischen Wert bei der Unterscheidung zwischen LBD und AD (Area Under the Curve, AUC = 0,89) und zwischen LBD-AD und LBD ohne AD (AUC = 0,93), jedoch nicht zwischen LBD-AD und AD-Patienten und -Patientinnen (AUC = 0,68).

Schlussfolgerungen: Die Beta-Synuclein-Konzentration im Liquor ist bei AD bereits in frühesten Stadien deutlich erhöht, ohne dass ein Unterschied in pre-, MCI- und dem-AD-Patienten und -Patientinnen besteht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Biomarker eine krankheitsspezifische synaptische Schädigung unabhängig vom Fortschreiten der Erkrankung widerspiegeln könnte. Darüber hinaus wurden auch bei LBD-AD-Patienten und -Patientinnen höhere Beta-Synuclein-Spiegel im Liquor festgestellt, was auf AD-assoziierte Veränderungen auch bei Fällen mit einem anderen Krankheitsbild hinweist. Da sich LBD-AD- und AD-Patienten und -Patientinnen in den Beta-Synuclein-, nicht aber in den t-Tau-Konzentrationen unterschieden, könnte man vermuten, dass die beiden Patientengruppen ein ähnliches Ausmaß an synaptischer Schädigung, aber eine unterschiedliche Belastung durch Neurodegeneration aufweisen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Beta-Synuclein im Liquor ein vielversprechender Biomarker für AD-assoziierten synaptischen Schäden bei AD- und LBD-Patienten und -Patientinnen sein könnte.

414

Liquor beta-Amyloid (A β) für die Diskriminierung von Alzheimer Demenz von frontotemporaler Demenz

Petra Steinacker¹, Sarah Anderl-Straub², Adrian Danek³, Janine Diehl-Schmid⁴, Klaus Fassbender⁵, Klaus Fließbach⁶, Steffen Halbgebauer², Holger Jahn⁷, Johannes Kornhuber⁸, G. Bernhard Landwehrmeyer², Martin Lauer⁹, Albert Christian Ludolph², Patrick Öckl², Johannes Prudlo¹⁰, Anja Schneider⁶, Matthias Schroeter¹¹, Alexander Volk¹², Jens Wiltfang¹³, Markus Otto¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Universität Ulm, Ulm, Deutschland;

³Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ⁴Technische Universität München, München,

Deutschland; ⁵Saarland Universität, Homburg, Deutschland; ⁶Universität Bonn, Bonn, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁸Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland;

⁹Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; ¹⁰Universität Rostock, Rostock, Deutschland; ¹¹Universitätsklinik Leipzig,

Leipzig, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹³Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Das ATN-Klassifikationssystem zur Detektion von Alzheimer Pathologie nutzt für die Darstellung des Amyloidstatus die Konzentration von beta-Amyloid (A β)42 oder die Ratio A β 42/40 im Liquor.

Ziele: Eignet sich A β 42 oder A β 42/40 besser für die Diskriminierung von Alzheimer Demenz (AD), frontotemporaler Demenz (FTD) und Kontrollen (HC)? Mit welchem Grenzwert wird die beste diagnostische Sensitivität und Spezifität erzielt?

Fragstellung: Vergleich der diagnostischen Performances des A β 42 Levels und der A β 42/40 Ratio in einer klinischen Kohorte mit Alzheimer Demenz (AD), frontotemporaler Demenz (FTD) und Kontrollen (HC) ohne Zeichen von Demenz oder Neurodegeneration mit unauffälligem Liquorbefund.

Methoden: Liquorproben von insgesamt N=187 Patienten und Patientinnen wurden in den Zentren des Deutschen FTLD-Netzwerks gesammelt und standardisiert prozessiert. A β 42 und A β 40 Werte wurden mit einem Chemilumineszenz-Enzym-Immunoassay (Lumipulse) bestimmt. ROC-Analysen wurden zur Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität durchgeführt. Grenzwerte wurden auf Basis des Youden-Index definiert.

Ergebnisse: Für die Diskriminierung von AD von HC eigneten sich der A β 42 Wert und die A β 42/40-Ratio vergleichbar gut. Für A β 42 konnte ein eigener Grenzwert ermittelt werden. Im Vergleich erhöhte sich die Sensitivität von 76 % auf 90 % bei gleicher Spezifität. Je nach verwendetem Grenzwert haben 22 % - 38 % der FTD Patienten und Patientinnen AD-typische A β 42 Werte, aber nur 15 % - 27 % AD-typische A β 42/40 Ratios. In unserer Kohorte eignete sich die A β 42/40 Ratio etwas besser zur Abgrenzung der AD-Gruppe von der gemischten Gruppe aus HC und FTD. Durch die Verwendung von FTD-spezifischen Grenzwerte konnte die Anzahl falsch-positiver FTD-Fälle weiter reduziert werden.

Schlussfolgerungen: Die Ratio A β 42/40 scheint unabhängiger von der untersuchten AD-HC Kohorte und vom durchführenden Labor zu sein als der einzelne A β 42 Wert. Werden auch Patienten und Patientinnen mit FTD eingeschlossen können Kohorten-spezifische Grenzwerte den Anteil an falsch-positiven FTD Patienten und Patientinnen verringern.

505

Postgraduate open-label rollover study: evaluation of subcutaneous Gantenerumab long-term safety, tolerability, and efficacy in participants with alzheimer's disease

Christopher A. S. Lane¹, Angeliki Thanasopoulou², Paul Delmar², Andreas Lüschow³, Alison Searle¹, Francesca Mazzo², Patricia Ehrhard², Paulo Fontoura², Monika Baudler², Geoffrey A. Kerchner², Rachel Doody^{2,4}

¹Roche Products Limited, Welwyn Garden City, United Kingdom; ²F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Genentech, Inc., South San Francisco, United States

Objectives: Gantenerumab, a fully human anti-amyloid beta (A β) monoclonal antibody in development for Alzheimer's disease (AD), binds to and removes A β species. Two ongoing multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III studies, GRADUATE I (NCT03444870) and GRADUATE II (NCT03443973), assess the efficacy and safety of subcutaneous gantenerumab (1,020 mg monthly dosage) in early (prodromal-to-mild) AD.

Here, we describe the study design of the open-label, multicenter, rollover study (PostGraduate, NCT04374253), enabling the evaluation of gantenerumab's long-term safety, tolerability, and efficacy in participants from GRADUATE I and II.

Methods: Participants treated with gantenerumab who completed either parent study (up to 2,032 participants) will receive subcutaneous gantenerumab (510 mg every 2 weeks [Q2W]) for 2 years. Participants naive to gantenerumab will up-titrate in 3 steps (120 mg, 225 mg, 510 mg every 4 weeks) to target 510 mg Q2W. Participants will remain blinded to previous treatment assignment.

The primary objective is to evaluate safety and tolerability by assessing adverse events, physical examinations, vital signs, laboratory tests, suicidality, amyloid-related imaging abnormalities, and injection-site reactions.

Secondary and exploratory objectives include evaluation of efficacy (measures of cognition, function, quality of life, and caregiver burden aligned with parent studies), pharmacokinetics, anti-drug antibodies, and longitudinal biomarkers (amyloid and tau positron emission tomography in respective substudies, fluid biomarkers, magnetic resonance imaging).

Results: N/A

Conclusion: PostGraduate is a scientifically valuable study of safety, clinical measures, and fluid and imaging biomarkers in a large group of participants, enriched for amyloid positivity and short-term memory loss, and treated continuously for up to 4 years.



531

Lecanemab, an anti-A β protofibril antibody: updated data from a randomized double-blind phase 2b proof of concept clinical trial and open-label extension in early Alzheimer's disease

Chad J. Swanson¹, Shobha Dhadha¹, Mark Hodgkinson², David LI¹, Michio Kanekiyo¹, June Kaplow¹, Larisa Reyderman¹, Lynn D. Kramer¹

¹Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, United States; ²Eisai Ltd., Hatfield, United Kingdom

Background/Objectives: Lecanemab (BAN2401) preferentially targets soluble aggregated amyloid beta (A β). The objective of this abstract is to provide updated efficacy, safety and pharmacokinetic/dynamic data from a phase 2 trial (Core) and an open-label extension (OLE) assessing lecanemab in early Alzheimer's disease (AD).

Methods: This trial utilized a Bayesian design with response-adaptive randomization to assess 5 lecanemab dosing regimens versus placebo in early AD, defined as mild cognitive impairment due to AD and mild AD dementia. The primary endpoint was Bayesian analysis at 12-months on the Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS). Secondary endpoints included 18-month analyses of PET brain amyloid reduction; clinical decline on ADCOMS, CDR-SB, & ADAS-cog14. An ongoing OLE was initiated following the Core study where consenting subjects receive 10 mg/kg biweekly for up to 60 months.

Results: 854 randomized subjects were treated (lecanemab:609; placebo:245). At 12 months, the 10 mg/kg biweekly ED90 dose showed a 64 % probability to be better than placebo by 25 % on ADCOMS, which missed the 80 % threshold for the primary outcome. At 18 months, 10 mg/kg biweekly lecanemab reduced brain amyloid (-0.306 SUVR units) while improving ADCOMS (30 %), ADAS-cog14 (47 %), and CDR-SB (26 %) versus placebo. Lecanemab was well-tolerated with <10 % incidence of ARIA-E at 10 mg/kg biweekly. A similar profile has been observed in 180 subjects who have been dosed in the OLE.

Conclusions: The findings from Study 201 Core and OLE suggest that lecanemab 10 mg/kg biweekly can be initiated at the onset of treatment to elicit rapid reduction of brain amyloid with relatively low incidence and severity of ARIA-E. A Phase 3 study (Clarity AD) is underway.

550

Phase 2 lecanemab early Alzheimer's disease study biomarker results and correlations with clinical outcomes

Chad J. Swanson¹, Shobha Dhadha¹, Michael Irizarry¹, Michio Kanekiyo¹, David LI¹, Akihiko Koyama¹, June Kaplow¹, Robert Gordon², Lynn D. Kramer¹

¹Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, United States; ²Eisai Ltd., Hatfield, United Kingdom

Background/Objectives: Lecanemab (BAN2401), a humanized IgG1 monoclonal antibody, preferentially binds large soluble aggregated A β species and has demonstrated robust brain fibrillar amyloid reduction correlating with slowing clinical decline in early AD (Swanson et al. *Alz Res Therapy* 13; 2021). The objective of this abstract is to provide updated efficacy and safety results from the lecanemab phase 2 study, including data on the longitudinal plasma A β 42/40 ratio (C2N PrecivityAD assay) and the relationship to longitudinal amyloid PET in the core, gap period, and open-label extension (OLE).

Methods: The lecanemab Study 201 Core was a randomized placebo-controlled study in which 854 randomized patients were treated with one of five lecanemab dose regimens or placebo. An OLE of Study 201 was initiated to allow patients to receive open-label lecanemab 10 mg/kg-biweekly for up to 24 months, with an intervening off-treatment period (gap period) ranging from 9-59 months (mean 24 months).

Results: Treatment differences versus placebo at 18 months in the core were maintained across 3 clinical assessments at OLE baseline. The rates of progression during the gap were similar in lecanemab and placebo patients. In the OLE, progression on all clinical endpoints plateaued with lecanemab for patient with OLE baseline global CDR 0.5 or 1, while those with global CDR >1 continued to progress, though less than a comparative natural disease progression rate (ADNI). Lecanemab produced dose-dependent reductions in PET SUVR, with corresponding increases in plasma A β 42/40 ratio in core and OLE. Consistent with core safety findings, lecanemab was well-tolerated with <10 % incidence of ARIA-E at 10 mg/kg biweekly in the OLE.

Conclusions: Treatment with lecanemab in early AD was associated with changes in CSF, plasma biomarkers, and amyloid PET, which were correlated with clinical outcomes. Changes in multiple biomarkers following lecanemab treatment suggest a potential disease modifying effect. These data are hypothesis generating and will be further explored in ongoing phase 3 lecanemab clinical trials in early AD and preclinical AD (Clarity AD and AHEAD 3-45, respectively). In addition, the Tau NexGen trial (part of the Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit [DIAN-TU]) is evaluating lecanemab combined with E2814 (anti-MTBR tau).

557

Introduction of a new lecanemab (BAN2401) subcutaneous formulation into Clarity AD: a phase 3 placebo-controlled, double-blind, parallel-group, 18-month study evaluating lecanemab (BAN2401) in early Alzheimer's disease

Chad J. Swanson¹, Michael Irizarry¹

¹Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, United States

Background/Objectives: Lecanemab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that binds to soluble A β aggregates (oligomers and protofibrils) with high selectivity over monomer (>1000-fold) and insoluble fibrils (~10-15-fold). The objective of this abstract is to provide an overview of the lecanemab (BAN2401) phase III study design and describe baseline characteristics for randomized subjects. The current status of the development of a new subcutaneous lecanemab formulation will also be summarized.

Methods: Clarity AD is a multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 18-month treatment duration with open-label extension (OLE) in patients with early AD with confirmed amyloid pathology. Eligible patients are randomized to placebo or 10 mg/kg biweekly (top dose identified in phase 2 proof-of-concept study 201) initiated with full therapeutic dosing. The primary endpoint is change from baseline in Clinical Dementia Rating-Sum-of-Boxes (CDR-SB) compared to placebo at 18 months. Key secondary endpoints include change from baseline at 18 months in amyloid PET standardized uptake value ratio (sub-study), AD COMposite Score (ADCOMS) and AD Assessment Scale-Cognitive Subscale 14 (ADAS-Cog14). A subcutaneous dose is under development based on PK/PD modeling and bioavailability data.

Results: A total of 1795 patients were randomized in CLARITY AD. ApoE4 carriers make up 69 % of the population and 62 % are patients with mild cognitive impairment. The median age of patients was 72 years (range: 50-90 years). Clinical baseline characteristics are well balanced when comparing Clarity AD to the Phase 2 study 201. A subcutaneous dose will be introduced into the Clarity AD OLE to evaluate PK/PD of the formulation.

Conclusions: Building on the findings from the lecanemab phase 2 study, the phase 3 Clarity AD study is designed to confirm the clinical efficacy and safety of lecanemab versus placebo in patients with early AD. Development of a subcutaneous lecanemab formulation is progressing with the goal of more treatment options for patients.



568

Evaluation von Beta-Synuclein im Serum als diagnostischer Marker früher kognitiver Veränderungen der Alzheimer-Demenz bei Menschen mit einem Down-Syndrom

Olivia Wagemann^{1,2}, Patrick Öckl^{3,4}, Steffen Halbgebauer³, Sarah Anderl-Straub³, Georg Nübling^{1,2}, Catharina Prix¹, Sandra V. Loosli¹, Elisabeth Wlasich¹, Adrian Danek¹, Petra Steinacker³, Albert C. Ludolph^{3,4}, Otto Markus^{3,5}, Johannes Levin^{1,2,6}

¹Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Munich, Deutschland;

²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE e.V.), Munich, Deutschland; ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE e.V.), Ulm, Deutschland; ⁵Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ⁶Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), Munich, Deutschland

Hintergrund: Menschen mit einem Down-Syndrom (DS) zeigen aufgrund ihrer genetischen Prädisposition ein deutlich erhöhtes Risiko, eine früh-einsetzende Alzheimer-Demenz (DSAD) zu entwickeln. Der resultierende Bedarf einer frühzeitigen, an der Pathophysiologie orientierten Diagnostik mit einfacher und wiederholbarer Anwendbarkeit ist jedoch nicht adäquat gedeckt. Aufgrund nachweislich früher Veränderungen der synaptischen Plastizität stellen zudem hiermit korrelierende Biomarker einen relevanten Wissensgewinn für die Prognose der DSAD dar.

Ziele: Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist die Evaluation von β -Synuclein im Serum als Marker der synaptischen Dysfunktion bei DSAD allgemein sowie in frühen Stadien der kognitiven Störung im Vergleich zu den Biomarkern der Neurodestruktion und Tau-Pathologie, wie NFL und pTau181.

Fragstellung: Ist β -Synuclein im Serum als Biomarker der DSAD geeignet?

Ist β -Synuclein im Serum als Biomarker bereits früh im Krankheitsverlauf der DSAD verändert?

Korreliert der synaptische Marker mit klinischen Testinstrumenten zur Einschätzung einer dementiellen Entwicklung in DS?

Methoden: In einer monozentrischen Kohorte von 59 Menschen mit einem DS klassifiziert in asymptomatisch (aDS, n=47, einschl. sekundärer kognitiver Störung (27,7 %)), prodromale DSAD (pDS, n=5) oder symptomatische DSAD (sDS, n=11) erfolgte eine Querschnitts-Analyse von β -Synuclein im Serum sowie pTau181 und NFL im Plasma mittels IP-Massenspektrometrie und Single Molecular Array (Simoa). Zur klinischen Beurteilung kognitiver Störungen fanden die Cambridge Cognitive Examination for Older Adults with Down Syndrome (CAMCOG-DS) sowie der Fremdbeurteilungsbogen DSQIID (Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities) Anwendung.

Ergebnisse: Im Spektrum der DSAD zeigte sich β -Synuclein im Serum im Krankheitsverlauf gesteigert (aDS: 11,15 pg/ml, IQR 3,94 pg/ml; pDS: 14,95 pg/ml, IQR 10,65 pg/ml; sDS: 25,60 pg/ml, IQR 15,96 pg/ml) mit einem signifikanten Unterschied zwischen aDS und sDS ($p=0,000011$, $r=0,631$), wie auch bei pTau181 (aDS: 1,49 pg/ml, IQR 1,06 pg/ml vs. sDS: 6,84 pg/ml, IQR 5,26 pg/ml; $p=0,000007$, $r=0,619$) und NFL (aDS: 6,08 pg/ml, IQR 4,00 pg/ml vs. sDS 21,30 pg/ml, IQR 23,00 pg/ml; $p=0,000006$, $r=0,619$) beobachtet. Es zeigte sich eine starke Korrelation der Marker untereinander (β -Synuclein/pTau181: $p<0,001$, $r=0,694$; β -Synuclein/NFL: $p<0,001$, $r=0,473$; korrigiert für Alter und Geschlecht); zudem wies β -Synuclein eine gute Trennschärfe von sDS zu aDS auf (AUC=0,96; pTau181: AUC=0,94, NFL: AUC=0,95). Erhöhte β -Synuclein-Werte im Serum korrelierten signifikant mit einer schlechteren prozentualen kognitiven Leistung im CAMCOG-DS (aDS: 61,47 %, IQR 18,81 %; pDS: 59,63 %, IQR 28,44 %; sDS: 43,58 %, IQR 30,28 %; $p=0,003$, $r=-0,387$, korrigiert für Alter und Geschlecht). Hinsichtlich der mittels DSQIID ermittelte Symptomlast ermöglichte β -Synuclein die Differenzierung der sDS von sekundären Ursachen einer kognitiven Störung wie z. B. psychiatrischer Differentialdiagnosen.

Schlussfolgerungen: Der Anstieg von β -Synuclein im Spektrum der DSAD weist auf eine Beteiligung der synaptischen Degeneration im Prozess der dementiellen Entwicklung hin. Bereits in frühen Krankheitsstadien zeigten sich tendenziell erhöhte Serum-Spiegel, wobei dies der Validierung an größeren Kohorten bedarf. Die Korrelation mit dem kognitiven Leistungsniveau sowie die Möglichkeit der Differenzierung sekundärer kognitiver Störungen und der DSAD zeigen das hohe Potenzial des Markers für die weitere klinische Validierung auf.

Evaluation von Belastungsfaktoren versorgender Angehöriger von erwachsenen Menschen mit einem Down-Syndrom und kognitiven Störungen

Georg Nübling^{1,2}, Olivia Wagemann^{1,2}, Catharina Prix¹, Johannes Levin^{1,2,3}

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Standort München, München, Deutschland; ³SyNergy Munich, Cluster for Systems Neurology, München, Deutschland

Hintergrund: Trotz intensiver Bemühungen zur Förderung ihrer Autonomie sind erwachsene Menschen mit einem Down-Syndrom oft weiterhin in vielen Lebensbereichen auf die Unterstützung ihrer Familie angewiesen. Die genetisch determinierte Alzheimer-Demenz bei Down-Syndrom (DS-AD), die bei bis zu 90 % der Betroffenen nach dem 50. Lebensjahr auftritt, stellt hierbei einen potenziellen zusätzlichen Belastungsfaktor dar. Aspekte der Angehörigen-Belastung erwachsener Menschen mit einem Down-Syndrom wurden bislang jedoch kaum systematisch untersucht.

Ziele: Ziel dieser Studie ist die Ermittlung der Angehörigen-Belastung erwachsener Menschen mit einem Down-Syndrom sowie die Identifikation von Faktoren, die mit einer höheren Belastung versorgender Angehöriger assoziiert sind.

Fragstellung: Wie hoch ist die Belastung versorgender Angehöriger älterer Menschen mit einem Down-Syndrom, und welche Faktoren beeinflussen das Belastungsempfinden?

Methoden: Bislang 59 Menschen mit einem Down-Syndrom erhielten im Rahmen ihrer Vorstellung in unserer Kognitiven Ambulanz eine umfassende klinische, neuropsychologische und ggf. apparative Diagnostik (Lumbalpunktion, MRT, PET-Untersuchungen) zur Identifikation kognitiver Störungen sowie zur diagnostischen Einordnung in die Kategorien „gesunde Kontrolle“, leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI), DS-AD, sekundäre (KS_{sek}) sowie nicht klassifizierbare (KS_{nk}) kognitive Störung. Demographische Daten, Symptomlast und Angehörigen-Belastung wurden mittels der Fremdbeurteilungs-Skalen DSQIID (*Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities*) und dem Zarit caregiver burden interview (ZBI) erhoben.

Ergebnisse: In der Interims-Analyse an 59 Probanden ergab sich eine Prävalenz kognitiver Störungen von 44,1 % (DS-AD: n=8 (13,6 %), MCI: n=5 (8,5 %), KS_{sek}: n=9 (15,3 %), KS_{nk}: n=4 (6,8 %)). Der DSQIID zeigte gegenüber gesunden Kontrollen (Median 4,0 (0-21) Punkte) eine erhöhte Symptomlast bei DS-AD (35 (13-48) Punkte, p<0,001) und KS_{sek} (22,8 (2-35) Punkte, p<0,05) an, nicht jedoch bei MCI (6,9 (3-17) Punkte). Die Angehörigen-Belastung im ZBI lag bei Patienten und Patientinnen mit DS-AD und KS_{sek} am höchsten (33,8±15,5 / 33,0±18,6 von 88 Punkten), wohingegen bei MCI tendenziell niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe angegeben wurden (MCI: 12,6±9,2; Kontrolle: 23,5±14,9). Die Angehörigen-Belastung korrelierte hierbei mit der im DSQIID angegebenen Symptomlast (r=0,36, p<0,01) sowie der Anzahl an berichteten Begleitdiagnosen und -symptomen (r=0,39, p<0,01). Stark belastete Angehörige gaben zudem einen deutlich erhöhten Beratungsbedarf an. Alter, Geschlecht und Wohnform hatten hingegen keinen relevanten Einfluss auf die angegebene Belastung.

Hinsichtlich der Dimensionalität der Belastung wogen Faktoren der eigenen Lebensgestaltung (Belastung durch Pflege, Einschränkung der Privatsphäre und Lebensgestaltung) sowie Zukunftssorgen (Abhängigkeit des Angehörigen, Zukunft der Versorgung) schwerer als Aspekte wie Scham/Emotion oder finanzielle Einbußen.

Schlussfolgerungen: Die berichtete Belastung der Angehörigen von Menschen mit einem Down-Syndrom mit kognitiven Störungen zeigte sich in der vorläufigen Analyse vergleichbar mit aus der Literatur erhältlichen Daten zu Angehörigen, die in die Pflege von Patienten und Patientinnen mit moderater bis schwerer sporadischer Alzheimer-Demenz involviert waren. Die Assoziation mit Symptomlast und Begleiterkrankungen unabhängig von Patienten und Patientinnenalter und Wohnform lässt bislang unzureichend erfüllte Versorgungsbedarfe vermuten, die im weiteren Verlauf der Studie näher evaluiert werden sollen.



739

SKYLINE study design: Safety and efficacy of gantenerumab in participants at risk for or at the earliest stages of Alzheimer's disease

Szofia Bullain¹, Paul Delmar², Emrah Düzel³, Reisa Sperling^{4,5}, Eric M. Reiman^{6,7,8,9,10}, Jessica B. Langbaum^{6,7}, Paul Aisen¹¹, Keith A. Johnson^{5,12,13,14}, Pierre N. Tariot^{6,7,15}, Jakub Wojtowicz¹⁶, Macarena Garcia-Valdecasas Colell¹, Courtney Schiffman², Tobias Bittner¹⁷, Claire Lansdall¹⁸, Caroline Giacobino², Elizabeth Ashford¹⁹, Monika Baudler²⁰, Rachele Doody^{1,21}, Susanne Ostrowitzki²²

¹F. Hoffmann-La Roche Ltd., Product Development Neuroscience, Basel, Schweiz; ²F. Hoffmann-La Roche Ltd., Product Development Data Science, Basel, Schweiz; ³University Hospital Magdeburg, Institute for Cognitive Neurology and Dementia Research (IKND), Magdeburg, Deutschland; ⁴Harvard Medical School, Center for Alzheimer Research and Treatment, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, United States; ⁵Massachusetts General Hospital, Department of Neurology, Boston, United States; ⁶Banner Alzheimer's Institute, Phoenix, United States; ⁷Arizona Alzheimer's Consortium, Phoenix, United States; ⁸Arizona State University, Tempe, United States; ⁹University of Arizona, Tucson, United States; ¹⁰Translational Genomics Research Institute, Phoenix, United States; ¹¹University of Southern California, Alzheimer's Therapeutic Research Institute, San Diego, United States; ¹²Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Department of Radiology, Boston, United States; ¹³Massachusetts General Hospital, Department of Radiology, Gordon Center for Medical Imaging, Boston, United States; ¹⁴Brigham and Women's Hospital, Boston, United States; ¹⁵University of Arizona College of Medicine, Department of Psychiatry, Phoenix, United States; ¹⁶F. Hoffmann-La Roche Ltd., Clinical Safety, Roche Pharma Development, Basel, United States; ¹⁷F. Hoffmann-La Roche Ltd., OMNI Biomarker Development, Basel, Schweiz; ¹⁸F. Hoffmann-La Roche Ltd., Patient Centered Outcomes Research, Basel, Schweiz; ¹⁹Roche Products Ltd, Pharma Development Clinical Operations, Welwyn Garden City, United Kingdom; ²⁰F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz; ²¹Genentech, Inc, South San Francisco, United States; ²²F. Hoffmann-La Roche Ltd., Pharma Development Neuroscience, Basel, Schweiz

Objectives: The anti-amyloid beta (A β) monoclonal antibody gantenerumab is in late-phase clinical development for early (prodromal-to-mild) Alzheimer's disease (AD). Here we describe an upcoming Phase III multicentre, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled secondary prevention study (SKYLINE), evaluating the efficacy and safety of subcutaneous gantenerumab in participants at risk for or at the earliest stages of AD.

Methods: SKYLINE (NCT05256134) will enrol ~1,200 cognitively unimpaired participants (Clinical Dementia Rating Global Score=0 and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Delayed Memory Index \geq 80), aged 60–80, with confirmed A β pathology (cerebrospinal fluid [CSF] or positron emission tomography [PET]). Screening includes an optional exploratory blood-based biomarker (BBBM) pre-screening to predict A β positivity. Participants will be randomised 1:1 to 211 weeks subcutaneous gantenerumab (titrated to 1,020 mg monthly dosage) or placebo treatment administered weekly or every other week. Any participant confirmed as progressing to mild cognitive impairment or AD dementia during the study will undergo a blinded post-progression dose escalation, during which participants on placebo switch to gantenerumab. All parties will remain blinded to the assigned treatment at randomization. The primary endpoint is change from baseline to Year 4 in the Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite-5 score. Secondary and exploratory objectives include further efficacy assessments (e.g., clinical progression), safety (e.g., adverse events, amyloid-related imaging abnormalities), pharmacodynamic biomarkers (A β /Tau PET, CSF, BBBM), pharmacokinetics, and identification of additional biomarkers.

Results: N/A

Conclusions: SKYLINE will be the first secondary prevention study of subcutaneous gantenerumab in cognitively unimpaired participants at risk for or at the earliest stages of AD.

ADvance II Study: the first experiences on the efficacy and safety of fornix DBS in patients with Alzheimer's Disease in a multicentric, randomized, controlled trial

Pablo Andrade¹, Özgür Onur², Veerle Visser-Vandewalle¹

¹Uniklinik Köln, Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie, Köln, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Background: According to the World Health Organization, currently around 55 million people worldwide live with dementia, among these cases is Alzheimer's disease (AD) the most common form. To date, advances in early diagnostics and pharmacological therapies have not led to a significant improvement in the prognosis of AD. Preliminary evidence from a phase II study in 42 AD patients (ADvance I) suggests that deep brain stimulation (DBS) of the fornix may have effects on cognitive decline in certain patients with mild AD.

Objectives: Test the hypothesis that fornix DBS slows cognitive and functional progression of AD, as compared to no stimulation.

Question: Clinical safety and efficacy of fornix DBS in a larger case series of AD patients.

Methods: Prospective multicenter, double-blind, adaptive randomized controlled clinical trial. 210 AD patients with mild dementia will be enrolled over a planned recruitment period of 12 months at around 24 centers in USA, Canada and Germany.

The main inclusion criteria are an AD diagnosis based on CSF biomarkers, age of at least 65 years, stable medication with an acetylcholinesterase inhibitor, a CDR score of 0.5 to 1, and an ADAS-Cog-11 score of 10 to 24.

The main exclusion criteria are an NPI score ≥ 10 , a score >4 on the modified Hachinski ischemia scale, suicide risk after C-SSRS, comorbid psychiatric disorders, brain injury 2 years before inclusion, epilepsy, space-occupying cerebral lesion, and MRI/DBS contraindications.

All patients will be initially randomized into three equal groups, DBS-ON 130 Hz, DBS-ON 40 Hz or DBS-OFF. Both primary (iADRS) and secondary (CDR-SB and ADAS-Cog 13) endpoints will be compared between DBS-ON and DBS-OFF after 12 months. After 12 months, all patients will be stimulated with the most beneficial DBS frequency after an interim analysis performed at 6 months.

Results: By March 2022, a total of 57 patients (14 in Germany, 36 in USA and 7 in Canada) have had a DBS system implanted and been randomized. The 57 subjects (28 male, 29 female) have an average age of 73 years and an average ADAS-Cog 11 of 16.8.

In Germany, five centers have successfully recruited and implanted the systems (Universitätsklinikum Köln n=8, Universitätsklinikum Würzburg n=2, Klinikum rechts der Isar der TU München n=2, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel n=1, Universitätsklinikum Magdeburg n=1).

In total, 169 consents have been obtained, with a mean screen failure of 63 % from all centers. The most common reasons for screen failures are advanced dementia (36,2 %), too mild dementia (15,2 %), comorbid psychiatric disorder (9,5 %), and negative CSF-biomarker (14,3 %). The surgical intervention has been well tolerated by all implanted patients.

Until today, serious surgical adverse events have been reported in 5 cases with no permanent or lethal consequences for any of the individuals enrolled in the study.

Conclusion: To date, fornix DBS in AD patients in the Advance II study has been well tolerated on a larger cohort of patients compared to previous clinical trials. Until now, a reliable safety profile of the surgical procedure and DBS therapy has been reported by all centers.



824

Differential impact of BMI and leptin on baseline and longitudinal PET measurements of the cerebral metabolic rate for glucose in amnesic mild cognitive impairment

Christopher M. Weise¹, Kewei Chen², Yinghua Chen², Vivek Devadas², Yi Su², Eric Reiman²

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Phoenix, Banner Alzheimer's Institute, Phoenix, United States

Background: Several studies have suggested that greater adiposity in older adults is associated with a lower risk of Alzheimer's disease (AD) related cognitive decline, and some investigators have postulated that this association may be due to the protective effects of the adipose tissue-derived hormone leptin.

Aims: In this study we sought to demonstrate that higher body mass indices (BMI) are associated with greater baseline FDG PET measurements of the cerebral metabolic rate for glucose (CMRgl), a marker of local neuronal activity, and slower CMRgl declines in research participants with amnesic mild cognitive impairment (aMCI). We then sought to clarify the extent to which those relationships are attributable to cerebrospinal fluid (CSF) or plasma leptin concentrations.

Methods: We used baseline PET images from 716 73±8 year-old aMCI participants from the AD Neuroimaging Initiative (ADNI) of whom 453 had follow up images (□6 months; mean follow up time 3.3 years). For the leptin analyses, we used baseline CSF samples from 81 of the participants and plasma samples from 212 of the participants.

Results: As predicted, higher baseline BMI was associated with greater baseline CMRgl measurements and slower declines within brain regions preferentially affected by AD. In contrast and independently of BMI, CSF and plasma leptin concentrations were mainly related to less baseline CMRgl within mesocorticolimbic brain regions implicated in energy homeostasis.

Conclusions: While higher BMIs are associated with greater baseline CMRgl and slower declines in persons with aMCI, these associations appear not to be primarily attributable to leptin concentrations.

Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension

James F Howard Jr¹, Renato Mantegazza², Djillali Annane³, Masahisa Katsuno⁴, Tuan Vu⁵, Andreas Meisel⁶, Rasha Aguzzi⁷, Ahmed Enayetallah⁷

¹The University of North Carolina, Chapel Hill, United States; ²Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; ³Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France; ⁴Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ⁵University of South Florida, Tampa, United States; ⁶Charite Berlin, Berlin, Deutschland; ⁷Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States

Background: The long half-life of the terminal complement C5 inhibitor ravulizumab allows maintenance dosing every 8 weeks. The 26-week, double-blind, randomized, placebo-controlled phase (RCP) of the CHAMPION MG study demonstrated ravulizumab's efficacy and favorable safety profile in patients with AChR Ab+ gMG. Patients who completed the RCP could receive ravulizumab in the ongoing open-label extension (OLE; NCT03920293).

Goals: To evaluate the long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR Ab+) generalized myasthenia gravis (gMG).

Methods: In the OLE, patients receive intravenous ravulizumab (blind induction or bridging dose for those previously receiving placebo or ravulizumab, respectively, then 3000–3600 mg according to body weight every 8 weeks) for up to 4 years. Assessments include Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total scores and safety evaluations.

Results: This interim analysis included data for 79 patients (38 received ravulizumab, 41 received placebo in the RCP) who entered the OLE at least 26 weeks before data cut-off. Improvements in MG-ADL score achieved by ravulizumab-treated patients in the RCP were maintained: least squares (LS) mean change from RCP baseline at Week 52 of -4.2 (95 % confidence interval [CI] -5.7, -2.7; $p < 0.0001$).

Patients who switched from placebo in the RCP to ravulizumab in the OLE showed rapid improvement in MG-ADL score, which was maintained through 26 weeks (LS mean change from OLE baseline at Week 26 of the OLE: -2.4, 95 % CI -3.8, -0.9; $p < 0.01$). Improvements in QMG score were maintained in patients continuing ravulizumab in the OLE and scores improved from OLE baseline in patients switching to ravulizumab. Ravulizumab was well tolerated; no cases of meningococcal infection were reported.

Conclusions: Ravulizumab, administered every 8 weeks, demonstrated sustained improvements in symptoms and was well tolerated for up to 1 year in adults with AChR Ab+ gMG.



51

Efficacy of Ravulizumab Treatment According to Time from Diagnosis in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: A Post Hoc Subgroup Analysis of the CHAMPION MG study

James F. Howard, Jr¹, Tuan Vu², Renato Mantegazza³, Hani Kushlaf⁴, Shigeaki Suzuki⁵, Heinz Wiendl⁶, Andreas Meisel⁷, Serena Liao⁸

¹The University of North Carolina, Chapel Hill, United States; ²University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, United States; ³Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; ⁴University of Cincinnati, Cincinnati, United States; ⁵Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁶University Hospital Münster, Münster, Deutschland; ⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁸Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States

Background: The 26-week, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled CHAMPION MG study (NCT03920293) demonstrated the efficacy and tolerability of the terminal complement C5 inhibitor ravulizumab, administered every 8 weeks, in patients with anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR Ab+) generalized myasthenia gravis (gMG). A post hoc analysis was performed of responses according to time from MG diagnosis.

Methods: Enrolled patients with Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) or Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) assessments at baseline and Week 26 were included in the analyses. Mean changes from baseline to Week 26 in MG-ADL and QMG total scores were assessed in ravulizumab- and placebo-treated patient subgroups according to time from MG diagnosis to study start (date of informed consent).

Results: Analyses of MG-ADL and QMG scores included 160 and 154 patients, respectively. Mean (standard deviation) changes from baseline to Week 26 in MG-ADL total score by time from diagnosis (≤ 2 , $>2-\leq 5$, $>5-\leq 10$, >10 years) for ravulizumab were -4.6 (3.6), -3.5 (3.0), -2.3 (3.6), -2.9 (2.8), respectively; and for placebo were -1.7 (3.4), -1.8 (3.0), -0.8 (4.0), -1.6 (2.6), respectively. Corresponding data for QMG total score in ravulizumab- and placebo-treated patient subgroups showed similar patterns of response.

Conclusions: A trend was observed toward greater reduction from baseline to Week 26 in MG-ADL and QMG total scores in patients with AChR Ab+ gMG who initiated ravulizumab earlier after MG diagnosis compared with later. The placebo group did not demonstrate a similar trend. Potential benefits of ravulizumab administration early after MG diagnosis warrant further investigation.

129

Deutsches Register für Patienten und Patientinnen mit einer neuromuskulären Erkrankung und einer Infektion mit SARS-CoV-2 – Daten zur Erstimpfung

Felix Aust¹, Rebecca Hasseli-Fräbel², André Worm³, Andreas Hahn⁴, Anne Schänzer⁵, Heidrun Krämer-Best³

¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland; ²Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Innere Medizin, Gießen, Deutschland; ³Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland; ⁴Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Neuropädiatrie, Gießen, Deutschland; ⁵Justus-Liebig-Universität Gießen, Institut für Neuropathologie, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Das Risiko für schwere COVID-19-Verläufe bei Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären Erkrankungen (NME) ist möglicherweise erhöht. Impfungen gegen COVID-19 bieten einen Schutz vor schweren Krankheitsverläufen. Die Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit der zur Verfügung stehenden Impfstoffe ist bei NME-Patienten und NME-Patientinnen bisher nicht ausreichend untersucht und soll in dem Register genauer analysiert werden.

Ziele: Untersuchung des Nebenwirkungsspektrums nach der Impfung gegen COVID-19 und der Impfbereitschaft bei Patienten und Patientinnen mit NME.

Methodik: Das nationale NME-Register für COVID-19-Impfungen ist eine longitudinale Studie (www.covid19-nme.com). Die Dateneingabe erfolgt seit Januar 2021 freiwillig durch NME-Patienten und NME-Patientinnen online. Untersucht wurden die Daten nach der COVID-19-Erstimpfung.

Ergebnisse: Bis zum 18.03.2022 wurden 301 NME-Patienten und NME-Patientinnen (Medianalter: 53 (13-89) Jahre, 57% Frauen) erfasst. Die Patienten und Patientinnen hatten erblichen Muskelerkrankungen (34%), Polyneuropathien (14%), Motoneuronerkrankungen (10%) und anderen NME diagnostiziert.

Die häufigste Begleiterkrankung war eine arterielle Hypertonie (31%). 39% der Patienten und Patientinnen hatten keine Begleiterkrankungen. 72% der Patienten und Patientinnen gab an, niemals gegen die saisonale Grippe und gegen Pneumokokken (44%) geimpft worden zu sein. 9% gaben an, vor der Impfung eine SARS-CoV-2-Infektion gehabt zu haben.

Die COVID-19-Impfstoffe wurden mehrheitlich gut vertragen. Die drei häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Einstichstelle (67%), Kopfschmerzen (32%) und Müdigkeit (31%). 21% der Patienten und Patientinnen hatten keine Nebenwirkungen. Die NME-Therapie wurde in den meisten Fällen nicht geändert (96%).

Interessanterweise gaben 295 Patienten und Patientinnen an die Hygiene-Maßnahmen fortzusetzen.

Schlussfolgerung: Das Register weist eine große Resonanz bei Patienten und Patientinnen mit NME auf. Die COVID-19-Erstimpfung wurde bisher von NME-Patienten und NME-Patientinnen gut vertragen. Die angegebenen Nebenwirkungen entsprechen denen in der Allgemeinbevölkerung. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Die bisherigen Daten unterstützen eine COVID-19-Impfempfehlung bei NME-Patienten und NME-Patientinnen.

134

Defining Schwann cell – T cell interactions in inflammatory neuropathies by nanoscale FIB-SEM 3D imaging

Kai C. Liebig¹, Fabian Szepanowski¹, Anne K. Mausberg¹, Mike Hasenberg², Mark Stettner¹

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

Background: Immune-mediated neuropathies represent a heterogeneous group of rare peripheral nerve disorders comprising both acute and chronic forms, such as the Guillain-Barré-Syndrome (GBS) and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), respectively. While GBS and CIDP are distinct disorders, both share several pathogenetic aspects: In both conditions, the demonstration of cellular infiltrates consisting mainly of T-lymphocytes and macrophages in nerve biopsies as well as in the respective animal models supports the idea of an immune-mediated pathogenesis. Moreover, an emerging body of evidence indicates that Schwann cells can act as antigen presenting cells.

However, there is still a lack of a definitive proof for a tight interaction between immune cells and Schwann cells.

Goal: Detect the interaction between neuritogenic T-cells and Schwann cells by high resolution electron microscopy.

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

Methods: Our approach utilizes dorsal root ganglia sensory neurons extracted from E15 murine embryos which are seeded onto cell culture dishes with etched in coordination grids used for correlative light and electron microscopy (CLEM). Neurons are purified by immunopanning and subsequent elimination of remaining glial cells by antimetabolic agents. After a week of neurite sprouting, primary Schwann cells isolated from Lewis rats are seeded onto the neurons and allowed a period of alignment, after which myelination is initiated.

Following at least 4 weeks of myelination, fully myelinated cultures are exposed to neuritogenic T-cells extracted from Lewis rats immunized with myelin protein 2 peptide (P2₅₅₋₇₈). Myelinated cultures exposed to neuritogenic T-cells are monitored by live cell bright-field microscopy for at least 60 minutes. During observation a contact is defined by adher-



ence of a T cell to a Schwann cell and the T cell displaying morphological alterations such as formation of protrusions. After incubation, fixation of cultures is performed by infusion of a glutaraldehyde/paraformaldehyde mixture directly into the medium.

Resulting motion of media washes away unstably bound T cells and lasting adherence of target cells is confirmed.

Subsequently, samples are prepared for focused ion beam scanning electron microscopy (FIB-SEM) to trace the Schwann cell-T-cell contact in 3D at high resolution.

Result: Contact sites between T cells and Schwann cells displayed cellular membrane regions of higher electron densities indicating recruitment of membrane bound molecules specifically limited to these contacts. The 2D image stack was segmented and visualized in 3D models showing the spatial size of the contact sites in comparison to cell size.

Conclusion: This sophisticated combination of advanced cell culture techniques and state-of-the-art multimodal imaging approaches seems suitable to gain a deeper insight into the complex cellular mechanisms underlying myelin destruction as observed in immune-mediated demyelinating neuropathies.

The morphological alterations of the T cell, its stable bond to the Schwann cell and the seemingly activated binding site observed by electron microscopy indicate an immunologically relevant interaction. Deciphering the nature of this interaction requires further investigation in order to define its potential role in disease pathology.

141

Das „Split hand“ Phänomen bei Multifokaler Motorischer Neuropathie

Luisa Krefß¹, Luise Appeltshauer¹, Nurcan Üçeyler¹, Daniel Zeller¹, Claudia Sommer¹

¹Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Die „Split hand“ ist definiert als ein Atrophiemuster der intrinsischen Handmuskulatur mit bevorzugter Atrophie der Thenarmuskulatur und des M. interosseus dorsalis I unter relativer Aussparung der Hypothenarmuskulatur. Neurophysiologische Messungen mit Ableitung der Amplituden der Muskelsummenaktionspotentiale (compound muscle action potential: CMAP) der betroffenen Muskeln erlauben zusätzlich eine Quantifizierung des Ausprägungsgrades der „Split hand“. Ein weiteres Kriterium ist der „Split hand“ Index (SI).

Die „Split hand“ wurde viele Jahre lang als ein charakteristisches Merkmal der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) beschrieben und besteht hier bei 70 % der Patienten und Patientinnen bei Diagnosestellung. Neuere Studien zeigen, dass die „Split hand“ auch bei muskulären Erkrankungen wie der spinalen Muskelatrophie, der spinobulbären Muskelatrophie oder der Poliomyelitis vorkommt.

Eine Untersuchung des „Split hand“ Phänomens bei unterschiedlichen Neuropathieformen – v. a. bei der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) als eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der ALS – ist bislang nicht beschrieben.

Ziel: Ziel unserer Studie ist es, das Vorkommen der „Split hand“ bei Patienten und Patientinnen mit MMN und multifokaler erworbener (acquired) demyelinisierender sensibler und motorischer Neuropathie (MADSAM) zu analysieren.

Fragestellung: Durch Untersuchung der „Split hand“ bei Patienten und Patientinnen mit MMN, einer rein motorischen Neuropathie, und mit MADSAM -beides Differentialdiagnosen der ALS- soll die Häufigkeit des Auftretens der „Split hand“ bei diesen Neuropathien betrachtet werden.

Methoden: Wir rekrutierten 20 Patienten und Patientinnen (6 Frauen, 14 Männer) mit gesicherter MMN und 10 Patienten und Patientinnen (3 Frauen, 7 Männer) mit MADSAM. Alle Patienten und Patientinnen erhielten neben einer klinisch-neurologischen Untersuchung Neurografen mit Ableitung des CMAP am M. abductor pollicis brevis (APB), M. abductor digiti minimi (ADM) und den Mm. interossei dorsalis I (FDI) bds. nach Stimulation des N. medianus (APB) bzw. N. ulnaris (ADM, FDI) am Handgelenk. Der SI wurde als Verhältnis der CMAP-Amplituden berechnet.

Die „Split hand“ wurde gemäß *Wilbourn et al.* angenommen bei:

$$\frac{\text{CMAP Amplitude APB}}{\text{CMAP Amplitude ADM}} < 0,6 \quad \frac{\text{CMAP Amplitude APB}}{\text{CMAP Amplitude ADM}} < 0,6 \text{ und/oder}$$

$$\frac{\text{CMAP Amplitude FDI}}{\text{CMAP Amplitude ADM}} < 0,9 \quad \frac{\text{CMAP Amplitude FDI}}{\text{CMAP Amplitude ADM}} < 0,9 \text{ und/oder}$$

$$\text{SI: } \frac{\text{CMAP Amplitude APB} \times \text{CMAP Amplitude FDI}}{\text{CMAP Amplitude ADM}} < 5,2$$

$$\text{SI: } \frac{\text{CMAP Amplitude APB} \times \text{CMAP Amplitude FDI}}{\text{CMAP Amplitude ADM}} < 5,2$$

Ergebnisse: Zeichen der „Split hand“ treten bei beiden Neuropathieformen auf. 70 % der MMN- und 10 % der MADSAM-Patienten und Patientinnen erfüllen die klinischen Kriterien der „Split hand“. Insgesamt weisen 70 % der MMN-Patienten und Patientinnen und 60% der MADSAM-Patienten und Patientinnen mindestens eines der elektrophysiologischen Kriterien der „Split hand“ auf. Unter denjenigen ist bei 85 % der MMN- und bei 17 % der MADSAM-Patienten und Patientinnen > 1 der elektrophysiologischen Kriterien der „Split hand“ nachweisbar.

Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der einzelnen „Split hand“ Kriterien finden sich bei Vergleich der MMN- und MADSAM-Patienten und Patientinnen nicht. Die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen CMAP-Verhältnisse und des SI sowie die p-Werte bei Vergleich der MMN- und MADSAM-Patienten und Patientinnen sind in nachstehender Tabelle dargestellt:

| | APB/ADM < 0,6 | FDI/ADM < 0,9 | SI < 5,2 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------|
| MADSAM | 1/10 (10 %) | 4/10 (40 %) | 2/10 (20 %) |
| MMN | 9/20 (45 %) | 7/20 (35 %) | 8/20 (40 %) |
| p-Wert Fisher's exact test | p = 0,10 | p > 0,99 | p = 0,42 |

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass die „Split hand“ bei MMN und MADSAM auftritt. Die gleiche Auftretenswahrscheinlichkeit der „Split hand“ bei MMN und ALS (gemäß Literaturangaben) verdeutlicht, dass das Vorhandensein der „Split hand“ zur Differenzialdiagnostik der beiden Erkrankungen ungeeignet ist.

168

Clinical neurophysiology in the pediatric setting—from Evoked potentials and EMG to muscle nerve ultrasound – methodology, clinical indications and limits

Oliver Maier¹, Philip Julian Broser¹

¹Ostschweizer Kinderspital St.Gallen, St. Gallen, Schweiz

Background: In pediatrics auditory evoked potentials (AEP), visual evoked potentials (VEP) or somatosensory evoked potentials (SEP) are most often used in clinical practice. EMG and nerve conduction studies are also a good tool in pediatric neurophysiology in combination with muscle and nerve ultrasound.

Goals: We demonstrate the methodology, clinical indications and limits in the pediatric setting.



Questions: We look in the clinical setting in pediatric neurophysiology with relevance for the adult neurologist.

Methods: We demonstrate methodology, indications and limits of neurophysiologic tools in pediatrics.

Results: AEPs are a reasonable method in evaluating hearing in context of screening for hearing disorder and for evaluating brain stem function. VEPs are performed for evaluating visual function and for diagnosis of demyelinating diseases. SEPs allow evaluation of the functional integrity of the somatosensory system from the peripheral nerve to the cerebral cortex and are helpful in determination of prognosis in coma and asphyxia.

EMG and nerve conduction studies are important diagnostic tools in diagnosing neuromuscular diseases and peripheral nerve lesions after trauma, this should be combined with nerve and muscle ultrasound. Age dependent normative values have to be used and maturational processes have to be considered.

Conclusions: Evoked potentials, EMG/nerve conduction studies and muscle/nerve ultrasound in pediatrics are a reasonable diagnostic tool if there is a clear clinical indication. The methodology has to be adopted to the pediatric population. Interpretation has to be done in the clinical context. Age dependent normative values have to be considered.

175

Diabetes als Risikofaktor und Langzeit-Verlauf der Contactin-1 IgG-assoziierten Nodo-Paranodopathie

Luise Appeltshäuser¹, Helena Junghof¹, Julia Messinger¹, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Contactin-1 ist ein axonales Adhäsionsmolekül des Ranvier'schen Schnürrings, das für den Erhalt der nodalen Architektur und die saltatorische Erregungsweiterleitung essenziell ist. Seit einigen Jahren sind IgG-Autoantikörper gegen Contactin-1 bekannt, welche die Interaktion von Contactin-1 mit seinen Bindungspartnern am Paranodium stören und zu einer nodo-paranodalen Dysfunktion führen, einhergehend mit dem klinischen Bild einer schweren sensomotorischen Immuneuropathie mit sensibler Ataxie und schlechtem Ansprechen auf Standardtherapeutika.

Die Auslöser dieser Autoimmunerkrankung sind bisher unbekannt. Allerdings wurde auch bei der diabetischen Neuropathie bereits eine Störung der nodalen Architektur beschrieben.

Ziele: Zur Identifikation möglicher Risikofaktoren soll eine Assoziation von Diabetes Mellitus und Contactin-1 Antikörpern untersucht werden. Außerdem soll der klinische und elektrophysiologische Verlauf von Patienten und Patientinnen mit Contactin-1 Antikörpern unter B-Zell-depletierender Therapie evaluiert werden.

Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus und der Contactin-1 assoziierten Nodo-Paranodopathie? Wie sind der Verlauf und die Prognose der Erkrankung?

Methoden: Eine Kohorte von n = 500 Patienten und Patientinnen mit Immun-Neuropathien wurde auf Antikörper gegen Contactin-1 mittels ELISA und Immunfluoreszenz-Bindungsversuchen an transfizierten Zellen und Maus-Zufnervenpräparaten gescreent. Zur Untersuchung einer direkten pankreatischen Pathogenität wurden Bindungsversuche an humanem Pankreasgewebe durchgeführt. Klinische und serologische Daten inklusive Vorerkrankungen und HbA1c sowie elektrophysiologische Daten wurden retrospektiv erhoben.

Die Häufigkeit von Diabetes wurde zwischen seropositiven und seronegativen Patienten und Patientinnen sowie mit der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung verglichen. Verlaufsuntersuchungen inklusive Titerbestimmungen wurden bei seropositiven Patienten und Patientinnen über bis zu sieben Jahre durchgeführt.

Ergebnisse: Wir identifizierten n = 12 Patienten und Patientinnen mit IgG-Antikörpern gegen Contactin-1. Die Häufigkeit von Diabetes mellitus in dieser Kohorte war mit 58,3% deutlich erhöht gegenüber seronegativen Patienten und Patientinnen mit chronisch-inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) und Guillain-Barré-Syndrom (14,1 %, p < 0.001) sowie gegenüber der Gesamtbevölkerung (9,9 %, p < 0.001). Der HbA1c war bei Patienten und Patientinnen mit Contactin-1 IgG im Vergleich zu Seronegativen erhöht (6.89 vs. 5.89 %, p = 0.025).

Eine Bindung von Contactin-1 an pankreatischen β -Langerhans-Zellen als Zeichen einer direkten Pathogenität der Antikörper zeigte sich nicht. Klinisch wiesen alle betroffenen Patienten und Patientinnen einen für die Nodoparadopathie typischen Phänotyp auf, elektrophysiologisch zeigten sich vorwiegende Zeichen einer Leitungsstörung mit sekundär axonalen, längenabhängigen Schäden. Auch unter Therapie mit Rituximab konnte nicht bei allen eingeschlossenen seropositiven Patienten und Patientinnen sowohl mit als auch ohne Diabetes mellitus eine vollständige Antikörperdepletion erreicht werden. Dennoch zeigte sich in der gesamten Kohorte klinisch und elektrophysiologisch parallel zur Titerreduktion eine klinische Besserung (Trend-ANOVA des Overall Disability Sum Score und des MRC-Summscores $p < 0.0001$ bzw. $p = 0.019$) und eine elektrophysiologische Besserung. Die Titerreduktion im Verlauf korrelierte negativ mit der Besserung des MRC-Summscores (Spearman $r = -0.51$, $p = 0.04$).

Schlussfolgerungen: Diabetes mellitus ist ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer autoimmunen Nodoparadopathie mit Contactin-1 Antikörpern. Das Ansprechen auf Therapie unterschied sich nicht zwischen den Subgruppen mit und ohne Diabetes. Erkrankung ist mit einem charakteristischen klinischen und elektrophysiologischen Phänotyp assoziiert.

Unter Antikörperdepletion kommt es auch nach langer Erkrankungsdauer zu einer klinischen und elektrophysiologischen Besserung. Aufgrund sekundärer axonaler Schäden ist eine frühe Therapie essenziell. Der Titer dient als intra-individueller Verlaufsbiomarker und hilft zur Prognoseabschätzung und bei möglichen Therapieentscheidungen.

193

IgG-Autoantikörper gegen Gliomedin bei einem Patienten mit Nodoparadopathie

David Heinrich¹, Luise Appeltshauer¹, Marie Gonzalez-Ringer¹, Axel Haarmann¹, Carmen Villmann², Alexander Jörk³, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Klinische Neurobiologie, Würzburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Jena, Neurologische Klinik, Jena, Deutschland

Hintergrund: Die Nodoparadopathie ist ein neuer und seltener Subtyp der immunvermittelten Polyneuropathien. Zentrales Element ist eine autoimmunvermittelte Schädigung der Ranvier'schen Schnürringe. Patient*innen mit Antikörpern gegen Proteine der paranodalen Region des Schnürrings wie Contactin-1 und Neurofascin-155 zeigen einen typischen klinischen Phänotyp. Während die paranodalen Autoantikörper bereits gut charakterisiert sind, ist das klinische Bild und die Häufigkeit nodaler Autoantikörper, insbesondere gegen das gliale Adhäsionsmolekül Gliomedin bislang unbekannt. Darüber hinaus ist unklar, ob weitere paranodale Strukturen als Zielantigene fungieren.

Ziele: Unsere Ziele waren, bei Patient*innen mit immunvermittelten Polyneuropathien einerseits bislang unbekannte Zielstrukturen von IgG-Autoantikörpern in der paranodalen Region des Schnürrings zu identifizieren und andererseits Gliomedin als nodale Zielstruktur zu bestätigen und den klinischen Phänotyp zu charakterisieren.

Methoden: Anhand von Immunfluoreszenz-Doppelfärbungen an murinen Zupfnervenpräparaten identifizierten wir $n = 32$ Patient*innen mit Bindung an paranodale und $n = 19$ Patient*innen mit Bindung an nodale Strukturen. Die Seren der Patient*innen mit paranodalem Bindungsmuster wurden mittels ELISA und Bindungsversuchen an transfizierten HEK293-Zellen auf Autoantikörper gegen Netrin-1 und JAM-C untersucht.

Mit den Seren der nodal bindenden Patient*innen sowie $n = 74$ weiteren Seren von Patient*innen mit Immunneuropathien führten wir Immunfluoreszenzfärbungen an HEK293-Zellen durch, die zuvor mit Gliomedin-DNA transfiziert wurden. Wir bestimmten zellbasiert mittels Verdünnungsreihen die Antikörper-Titer und führten Durchflusszytometrie zur longitudinalen Quantifizierung der Autoantikörper durch.

Die klinischen Daten seropositiver Patient*innen wurden retrospektiv durch Auswertung der uns vorliegenden Arztbriefe ermittelt.



Ergebnisse: In der paranodalen Kohorte sind Netrin-1 und JAM-C keine Zielantigene. Allerdings identifizierten wir in unserer Kohorte einen Patienten mit IgG-Autoantikörpern gegen Gliomedin.

Der anti-Gliomedin positive Patient leidet an einer Immunneuropathie mit akutem Beginn. Es imponierte eine initial schwere, sensomotorische Beteiligung mit Immobilität und Hirnnervenbeteiligung (N. facialis). Elektrophysiologisch zeigte sich ein ausgeprägtes demyelinisierendes und im Verlauf ein am ehesten sekundär axonales Schädigungsmuster. Im Liquor war eine zytoalbuminäre Dissoziation zu finden. Anti-Gangliosid- oder anti-MAG-Antikörper waren nicht nachweisbar.

Der Patient erhielt zunächst unter der Verdachtsdiagnose eines Guillain-Barré Syndroms intravenöse Immunglobuline (IVlg) und Plasmapherese, die jedoch ohne Wirkung blieben. Erst unter Glucocorticoid-Gabe und Azathioprin konnte eine deutliche klinische und elektrophysiologische Verbesserung erzielt werden.

Der Anti-Gliomedin-Autoantikörper-Titer lag initial bei 1:1500 und sank parallel zur klinischen Besserung, was ebenso durch Durchflusszytometrie objektiviert werden konnte.

Schlussfolgerungen: Wir können durch die Identifikation eines Patienten mit anti-Gliomedin-IgG-Autoantikörpern Gliomedin als Zielantigen bei Immunneuropathien bestätigen. Der Phänotyp mit schwerer sensomotorischer, akut beginnender Neuropathie mit Hirnnervenbeteiligung, elektrophysiologisch demyelinisierender Neuropathie und schlechtem Ansprechen auf IVlg entspricht den Charakteristika der Nod-Paranodopathie. Die Titerreduktion parallel zur klinischen Besserung spricht für eine Pathogenität der Antikörper. In Zukunft sollte Gliomedin als zwar seltenes, jedoch klinisch möglicherweise relevantes Zielantigen der Nod-Paranodopathie in zellbasierten Screeningverfahren berücksichtigt werden.

244

The T helper cell framework is dysregulated in anti-synthetase syndrome

Christopher Nelke¹, Marc Pawlitzki¹, Christina B. Schroeter¹, Vera Dobelmann¹, Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹

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

Christopher Nelke^{1,*}, Marc Pawlitzki^{1,*}, Christina B. Schroeter, Vera Dobelmann, Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹,

Affiliations:¹ Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany contributed equally as first authors.

Background: Chronic inflammation of skeletal muscle is common for idiopathic inflammatory myopathies (IIM). Histopathological, clinical and serological findings classify the spectrum of IIM in distinct, although often overlapping, disease entities. Molecular mechanisms driving autoimmunity are likely to differ between IIM subtypes giving rise to divergent clinical phenotypes and therapeutic outcomes. Understanding these differences might help to develop specific treatment approaches.

Goal/ Questions: Here, we aimed to understand changes to the T helper (Th) subpopulation in IIM. Th cells are important regulators of immune function and currently understudied in IIM. We employed anti-synthetase syndrome (ASYS), dermatomyositis (DM) and inclusion body myositis (IBM) patients and studied the peripheral immune response. We aimed to provide an overview of changes in the Th compartment across IIM entities.

Methods: In the current study, we performed in-depth flow cytometry analysis of Th cells of 41 ASyS, 28 DM and 23 IBM patients. Whole blood samples were collected, and peripheral mononuclear cells (PBMC) were isolated. For antibody staining, PBMCs were then incubated with fluorochrome-conjugated antibodies at 4°C for 30 minutes. Approximately 1 × 10⁶ to 3 × 10⁶ PBMCs were used per sample and staining. Th subsets were defined according to established markers, using a combination of combination of CCR4, CCR6, CXCR3, ICOS and PD-1 surface expression.

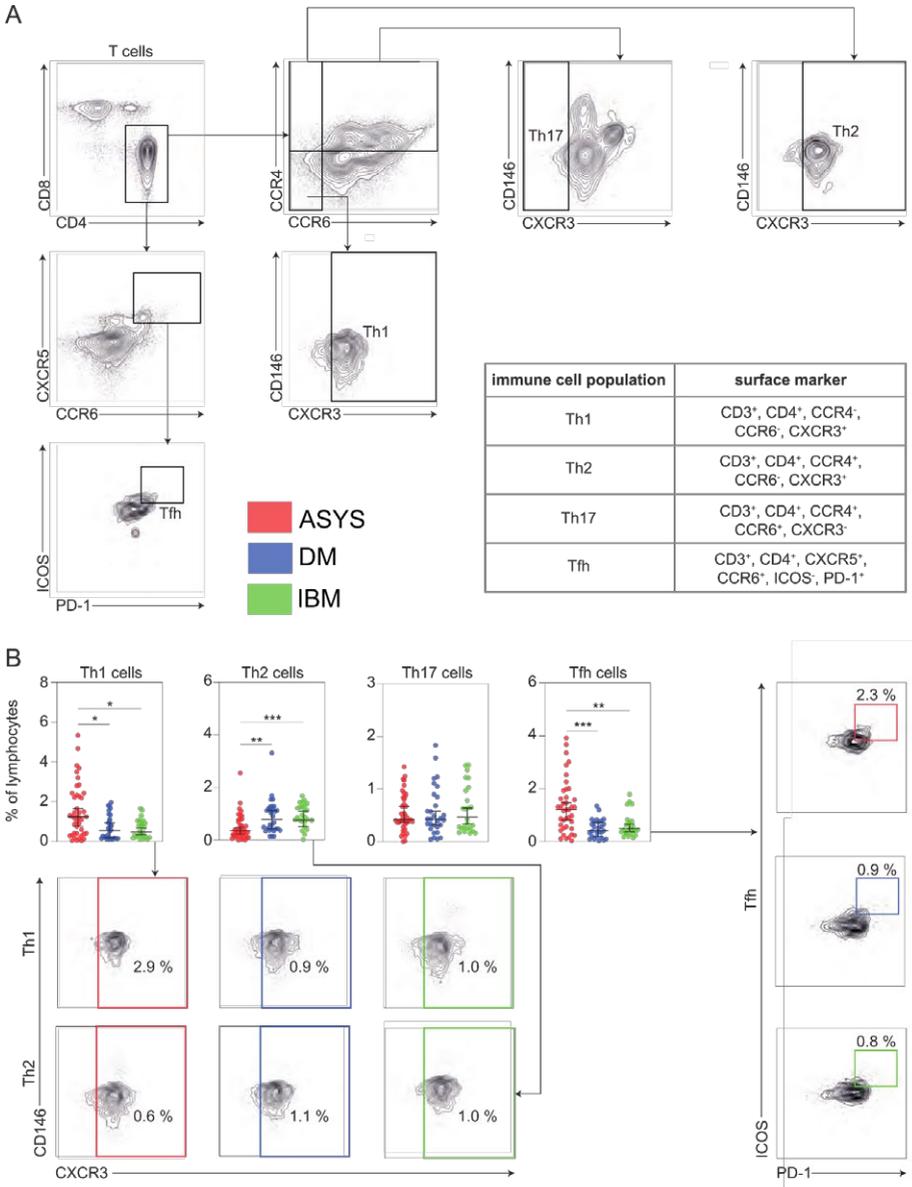


Figure. The T helper cell framework is dysregulated in anti-synthetase syndrome.



Results: Indeed, in-depth analysis of helper T cell subsets revealed surprising alterations of ASYS patients with Th1/Th2 balance skewed towards the Th1 phenotype. The Th2 population was decreased in ASYS compared to DM or IBM. Th17 cells were comparable among the IIM spectrum. Intriguingly, we observed a substantial expansion of the peripheral T follicular helper (Tfh) cell population in ASYS as compared to DM and IBM.

Conclusions: Taken together, our data suggests alterations of the peripheral immune response of Th cells in ASYS. The Th1/Th2 is shifted towards Th1 cells, while Tfh cells are markedly expanded. Given the functional properties of these cells, alterations of the Th cell compartment could be important to support a B cell pathology in ASYS.

250

Untersuchung neuer potenzieller Autoantigene des Ranvier'schen Schnürrings bei Patient*innen mit Immunneuropathien

Marie Gonzalez-Ringer¹, Luise Appeltshauer¹, David Heinrich¹, Carmen Villmann², Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹
¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Klinische Neurobiologie, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Die Nodo-Paranodopathie ist eine neue Subentität der Polyneuropathien, die durch die primäre Schädigung der Ranvier'schen Schnürringe gekennzeichnet ist. Während junktionale Adhäsionsproteine wie Contactin 1 (CNTN1) und Neurofascin-Isoformen bekannte Schlüsselantigene in immunvermittelten Neuropathien darstellen, ist anzunehmen, dass die nodo-paranodale Region weitere, bisher unbekannte Zielstrukturen für Autoantikörper beherbergt.

Ziele: Wir untersuchten Patienten und Patientinnen mit Neuropathien auf die Anwesenheit von Autoantikörpern gegen potenzielle neue Autoantigene der nodalen Region des Ranvier'schen Schnürrings.

Methoden: Unsere Kohorte umfasste Seren von n = 19 Patienten und Patientinnen mit Neuropathien, die in Bindungsversuchen an murinen Nervenfasern eine auffällige Bindung an die nodale Region zeigten. Anti-Gangliosid-Antikörper lagen nicht vor. Mit diesen Seren sowie mit n = 11 Seren gesunder Kontrollen, n = 3 Seren mit bekannten Autoantikörpern (anti-Hu, anti-GAD65 und anti-Yo) und kommerziellen Antikörpern führten wir Bindungsversuche an Zupfnervenpräparaten sowie an Gewebeschnitten von Spinalganglien, Rückenmark und Kleinhirn durch.

Außerdem führten wir Bindungsversuche an HEK293-Zellen durch, die mit Plasmiden folgender potenzieller nodaler Zielproteine transfiziert wurden: Neurofascin-186, neuronal cell adhesion molecule (NrCAM), Komponenten des Ezrin/Radixin/Moesin-Komplexes (ERM), neuronal membrane glycoprotein M6-B (GPM6-B) und Kaliumkanälen wie TRAAK (KCNK4) und Kv7.3 (KCNQ3).

Ergebnisse: In Bindungsversuchen an Zupfnerven und Doppelfärbung mit kommerziellen Markern zeigten n = 3 Seren eine Bindung an das nodale Axon und Kolokalisation mit nodalen Markern (Natriumkanäle, GIV-Spektrin) und n = 16 Seren eine Bindung an nodale Schwann-Zell-Mikrovilli mit Kolokalisation mit glialen Markern (Gliomedin, pERM, NrCAM). An Gewebeschnitten von Spinalganglien konnten wir bei 11 von 19 Patienten und Patientinnen Bindungen an im Quer- und Längsschnitt dargestellte Ranvier'sche Schnürringe feststellen, dieses Bindungsmuster zeigte sich nicht in gesunden Kontrollen. In Kolokalisationsversuchen zeigte sich an den Schnürringen eine Kolokalisation mit kommerziellen nodalen Markern. Bindungen der Seren an Spinalganglienneurone oder Satellitenzellen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Methode der Bindungsversuche an Gewebe des ZNS wurde über Seren mit bekannten Autoantikörpern validiert. Wie in der Literatur beschrieben zeigten Seren mit anti-GAD65 rosettenartige Bindungen an das zerebelläre Stratum granulare und solche mit anti-Yo an Purkinjezellen. Außerdem wurden bisher unbekannte antinukleäre Antikörper (ANA) in einem Patientenserum und anti-Glycin-Rezeptor-Antikörper bei einem zweiten Patienten und Patientinnen der Kohorte durch ihr spezifisches Bindungsmuster detektiert. Die restlichen Seren mit nodaler Bindung in Zupfnervenpräparaten zeigten nur schwache und heterogene Bindungen an verschiedene Strukturen wie Gefäße, Bindegewebe, das Zytoplas-

ma von Purkinjezellen sowie an Zellkerne von Neuronen und Gliazellen. Ähnliche Bindungsmuster wurden bei gesunden Kontrollseren beobachtet und deshalb als unspezifisch gewertet. Eine Kolo-kalisation in Doppelfärbungen mit kommerziellen Antikörpern gegen ERM, NrCAM, Kv7.2 (KCNQ2), Natriumkanälen, Ankyrin G und β IV-Spektrin an Kleinhirn- und Rückenmarksschnitten konnte nicht nachgewiesen werden.

In Bindungsversuchen an transfizierten HEK293-Zellen zeigten die Seren keine Bindung an die potenziellen nodalen Zielproteine Neurofascin-186 und NrCAM. Das Bindungsverhalten an den Proteinkomplex ERM, GPM6-B, KCNK4 und Kv7.3 muss in weiterführenden Versuchen getestet werden.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse legen nahe, dass einige Patienten und Patientinnen mit Polyneuropathien Autoantikörper gegen Strukturen aufweisen, die ausschließlich an den Ranvier'schen Schnürringen der peripheren Nerven exprimiert werden, aber nicht in Kleinhirn, Rückenmark oder auf Neuronen oder Gliazellen in Spinalganglien. Die spezifischen Zielproteine dieser Autoantikörper müssen in weiteren Versuchen untersucht werden.

260

Assessments of large and small fiber function and morphology in post-COVID-19 condition

Elena Enax-Krumova¹, Johannes Forsting¹, Dietrich Sturm¹, Andrea Westermann², Peter Schwenkreis¹, Martin Tegenthoff¹, Christine Meyer-Frießem³

¹BG UK Bergmannsheil gGmbH, Neurologische Klinik, Bochum, Deutschland; ²BG UK Bergmannsheil gGmbH, Abt. für Schmerzmedizin, Bochum, Deutschland; ³BG UK Bergmannsheil gGmbH, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Bochum, Deutschland

Background: Post-COVID19 condition has a substantial impact on everyday functioning [1]. In a recent case-control study SARS-CoV-2 infection has been reported to be associated with higher occurrence of peripheral neuropathy symptoms, persisting longer than 90 days after infection in up to 6 % of the subjects [2]. Smaller studies of selected patients with persisting neuropathy symptoms after SARS-CoV-2 infection reported abnormalities indicating a new manifestation of a small fiber neuropathy [3,4].

Aim: The aim of this study was to assess large and small fiber function and small fiber morphology in a consecutive patient cohort with post-COVID19 condition.

Research Question: Are there any hints of manifest peripheral neuropathy? What are its underlying mechanisms in patients with persistent post-COVID-related symptoms?

Methods: Twenty-four patients with post-COVID-19 condition 12.9±4.5 months after PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection (18 females, mean age 47.9 years, mean BMI 30.4±5.7, hospitalization during the acute infection: n=9 with intensive care: n=5, ventilation: n=4; comorbidities associated with a peripheral neuropathy: n=14) were recruited in the BG-University Hospital Bergmannsheil Bochum. All participants underwent an inpatient treatment due to persistent post-COVID-related symptoms at the expense of the statutory accident insurance, answered standardized questionnaires, underwent a clinical and electrophysical examination incl. nerve conduction studies (NCS; motor nerves: left fibular nerve, right tibial nerve incl. F-waves, right ulnar nerve; sensory nerves: left sural and right ulnar nerves) by an experienced neurologist. Quantitative sensory testing (QST) was performed at the dorsal feet bilaterally and at the hand dorsum unilaterally according to the DFNS protocol. Furthermore, electromyography of the tibialis anterior and vastus lateralis muscle (n=12), skin biopsy from the distal and proximal leg (n=16) and confocal corneal microscopy (CCM, n=17) were performed if consented. Results were compared to published normative values.

Results: Twenty-two of the included participants reported pain, only three of them had a probable neuropathic pain according to the painDetect questionnaire. Paraesthesia and hypoesthesia were reported by 14 (58 %) and 13 (54 %) participants, respectively, muscle weakness and cramps/fasciculations were reported in 15 (63 %) and 13 (54 %) participants,



respectively. QST showed isolated thermal loss in 3 cases, mechanical loss in 4 cases, and both in 4 cases. NCS and electromyography showed normal findings or only discrete abnormalities, except for one subject with critical illness neuropathy. Intraepidermal nerve fiber density was reduced in 9/16 (56 %, only distally: n=4, only proximally: n=1, both distally and proximally: n=4) patients. Abnormalities in the corneal innervation (reduced corneal nerve fiber density, nerve length or branch density) were found in 3/17 (18 %) patients.

Conclusions: Pain, sensory and muscle complaints are common in the presented cohort of patients with professionally acquired SARS-CoV-2 infection and persistent post COVID-19 condition reported. Functional or morphological diagnostic procedures displayed abnormalities in about half of the patients. Notably, preexisting comorbidities associated with a peripheral neuropathy were also often found in the current population, with obesity being the most frequent. Further analysis is needed to dissect possible underlying mechanisms.

References:

1. doi:10.1371/journal.pone.0254523
2. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002639.
3. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146.
4. doi: 10.1002/ana.26286.

261

Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study (MycarinG)

Julian Grosskreutz¹, Artur Druzdź², Ali Habib³, Renato Mantegazza⁴, Sabrina Sacconi⁵, Kimiaki Utsugisawa⁶, John Vissing⁷, Tuan Vu⁸, Marion Boehnlein⁹, Franz Woltering⁹, Ali Bozorg¹⁰, Maryam Gayfieva¹¹, Henry Kaminski¹², Vera Brill¹³

¹University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²Municipal Hospital Poznań, Poznań, Poland; ³University of California, Irvine, United States; ⁴Fondazione Istituto Neurologico, Milan, Italy; ⁵Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France; ⁶Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan; ⁷University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁸University of South Florida, Tampa, United States; ⁹UCB Pharma, Monheim, Deutschland; ¹⁰UCB Pharma, Morrisville, United States; ¹¹UCB Pharma, Slough, United Kingdom; ¹²George Washington University, Washington DC, United States; ¹³University Health Network, Toronto, Canada

Background: gMG is a rare autoimmune neuromuscular disease caused by pathogenic IgG autoantibodies. Rozanolixizumab is a fully humanized, IgG4 monoclonal antibody inhibiting the neonatal Fc receptor, reducing serum IgG levels, including levels of pathogenic IgG autoantibodies.

Objective: Evaluate efficacy and safety of subcutaneous rozanolixizumab in patients with gMG.

Methods: The randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 MycarinG study (MG0003/NCT03971422) recruited patients aged ≥18 years with MGFA Class II–IVa gMG and positive for AChR or MuSK autoantibodies. Patients were randomized 1:1:1 to weekly subcutaneous rozanolixizumab 7mg/kg, 10mg/kg or placebo for 6 weeks, followed by 8 weeks of observation. The primary endpoint was change from baseline (CFB) to Day 43 (one week after final dose) in Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score; safety and tolerability were also assessed.

Results: Patients were randomized to rozanolixizumab 7mg/kg (n=66), 10mg/kg (n=67), or placebo (n=67). At Day 43, mean MG-ADL CFB was -3.370, -3.403 and -0.784, respectively (p<0.001 for both doses vs placebo). Mean CFB at Day 43 was -5.930, -7.554, and -2.029 for MG Composite score and -5.398, -6.672, and -1.915 for Quantitative MG score (all p<0.001 vs placebo). Rozanolixizumab treatment reduced total IgG by >70 % from baseline. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in 81.3 %, 82.6 %, and 67.2 % of patients receiving 7mg, 10mg, and placebo; 3.1 %, 7.2 %, and 3.0 % of patients withdrew from the study due to TEAEs.

Conclusion: Rozanolixizumab statistically and clinically meaningfully improved multiple MG-specific outcome measures vs placebo and was well tolerated with an acceptable safety profile. Study funded by UCB Pharma.

The association of the cognitive reserve with cognitive functioning in ALS as determined by the Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS)

Annaliis Lehto¹, Anna Temp^{1,2,3}, Andreas Hermann^{1,3,4}, Elisabeth Kasper¹, Johannes Prudlo^{1,3}

¹Rostock University Medical Center, Department of Neurology, Rostock, Deutschland; ²BG Klinikum Hamburg Bergedorf, Hamburg, Deutschland; ³German Centre for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Rostock, Deutschland; ⁴Rostock University Medical Center, Department of Neurology, Translational Neurodegeneration Section "Albrecht-Kossel", Rostock, Deutschland

Background: Cognitive reserve (CR) refers to the phenomenon of protective resilience against clinical manifestations of diseases despite a significant pathologic burden. Recent publications have demonstrated the applicability and value of the concept of cognitive reserve (CR) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Various proxies for CR such as the level of education, occupational attainment, physical activity, premorbid IQ, and bilingualism have been investigated and have been shown to mediate the extent of cognitive decline in ALS (e.g. Consonni et al., 2020; Temp et al., 2021; Costello et al., 2021). **Objectives:** The current study aims to replicate and supplement the previously published findings regarding CR in ALS utilizing the Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS), which was specifically developed to assess cognition in ALS patients.

Methods: The ECAS scores and clinical and demographic information were obtained for 70 ALS patients. Years of education and premorbid IQ's estimated with the Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) were used as proxies for CR. Partial correlation analyses were performed to characterize the associations between the proxies and the performance of ALS patients concerning various cognitive domains as assessed by ECAS while controlling for the effects of age and disease duration.

Results: The analyses supported the relevance of CR in explaining the variability of cognitive performance on multiple domains (the data can be found in Table 1). Specifically, the proxy of premorbid IQ, estimated by passive vocabulary, was strongly associated with performance on the cognitive domains considered typical to the profile of cognitive impairments in ALS (language, verbal fluency, and executive functions), whereas the years of education indicated weaker correlations with cognitive performance.

| | | ECAS Language | ECAS Verbal Fluency | ECAS Executive Functions | ECAS Memory | ECAS Visuospatial Functions | ECAS ALS- specific Functions | ECAS ALS- non-specific Functions | ECAS Total Score |
|-----------------------|----------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|---------------------|
| Years of Education | Correlation coefficient | 0,229 | 0,222 | 0,215 | 0,051 | -0,093 | 0,239 | 0,022 | 0,19 |
| | p-value (df = 66) | 0,061 | 0,068 | 0,079 | 0,68 | 0,453 | 0,049* | 0,86 | 0,12 |
| Verbal IQ | Correlation coefficient | 0,343* | 0,531** | 0,475** | 0,19 | -0,054 | 0,54** | 0,155 | 0,498** |
| | p-value (df = 35) | 0,038 | <,001 | 0,003 | 0,261 | 0,751 | <,001 | 0,358 | 0,002 |

Table 1: The partial correlations corrected for age and time since onset between CR measures and ECAS scores.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Discussion: The current study both corroborated and added to the results of previous publications. Firstly, our findings regarding the correlation between CR and performance on cognitive domains assessed by ECAS correlate with data assessing the same domains using more comprehensive neuropsychological test batteries (Temp et al., 2021; Costello et



al., 2021). Secondly, the separate investigation of all ECAS domains offers a more detailed picture than the previously reported findings regarding associations between CR proxies and the total ECAS score or the subscore for ALS-specific functions (Consonni et al., 2020; Canosa et al., 2021).

Conclusions: ALS patients show strong associations between CR and specific cognitive domains of language, verbal fluency, and executive functioning when controlling for age and disease duration. This association can also be observed in cognitive data obtained by means of the ECAS.

288

Multimodale Bildgebung der peripheren Nerven im Hochfeld-MRT und Ultraschall zur Differenzierung von ALS und Polyneuropathien

Annkatriin Hildebrand¹, Frank Schreiber^{1,2}, Cornelia Garz³, Asli Sengezer⁴, Claus Tempelmann¹, Denise Scheermann¹, Stefan Vielhaber^{1,5}, Stefanie Schreiber^{1,2,5}

¹Klinik für Neurologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ³Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN), Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ⁴Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ⁵Center for behavioral brain sciences (CBBS), Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Verschiedene Bildgebungsparameter der Magnetresonanztomographie (MRN) und Nervenultraschall werden als diagnostische Marker für die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und Polyneuropathien diskutiert.

Ziele: Untersuchung von Gruppenunterschieden im Hinblick auf multimodale Bildgebungsparameter aus der MRN-Ultraschall-Fusionsbildgebung in einer klinischen Kohorte aus ALS und inflammatorischen sowie hereditären Polyneuropathien.

Fragestellung: Anhand welcher Bildgebungsmarker unterscheiden sich die dargestellten klinischen Diagnosen?

Methoden: Eingeschlossen wurden n=12 Patienten mit ALS, n=5 mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP), n=5 mit molekulargenetisch gesicherter Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) (n=4 mit CMT1A, n=1 mit CMT2A) sowie n=21 Kontrollprobanden ohne neurologische Erkrankungen.

Alle Studienteilnehmer erhielten eine 7-Tesla (T) MRN mit gleichzeitiger Ultraschallfusionsbildgebung des bilateralen N. tibialis am distalen Unterschenkel. Bestimmt wurden Nervenquerschnittsfläche (CSA), mittlere nerval T2-Intensität (mittels quantitativer Extraktion) und nervaler mikrovaskulärer Blutfluss (mittels visueller Ordinalskala). Statistisch wurden bivariate Korrelationen, eine einfaktorische ANOVA sowie ein Kruskal-Wallis-Test angewandt.

Ergebnisse: Es lagen keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Patientinnen (gesamt) und Kontrollen bezüglich der demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht) vor. Im Hinblick auf die Krankheitsdauer gab es signifikante Gruppenunterschiede (H(2)=13,8; p<0,001; CMT (Mdn 188,6 Monate (Spanne 121,3-268,5)) > CIDP (35,1 (20,6-134,3)) > ALS (1,0 (0,0-165,9))). In der Gesamtkohorte korrelierten Alter und Größe mit der T2-Intensität (rho=0,3; p=0,023; rho=-0,7; p<0,001) und Gewicht mit MRN- und Ultraschall-CSA (jeweils rho=0,4; p=0,006; p=0,014). Bei fehlenden Seitenunterschieden wurden alle Bildgebungsparameter für die weiteren Analysen für die rechte und linke Seite gemittelt. MRN- und Ultraschall-CSA korrelierten mit hoher Effektstärke (rho=0,9; p<0,001).

In der Subgruppen-Analyse zeigten sich Unterschiede für die CSA (MRN: F(3;39)=24,2; p<0,001; CMT (MW 24,5 mm² ± 6,9 (Spanne 15,0-33,3)) = CIDP (20,6 ± 9,8 (10,9-34,3)) > ALS (11,2 ± 2,1 (7,5-13,8)) = Kontrollen (8,9 ± 2,2 (5,7-14,5))); (Ultraschall: F(3;31)=24,3; p<0,001, CMT (23,6 ± 4,1 (17,7-27,5)) = CIDP (21,0 ± 8,3 (9,7-33,1)) > ALS (12,4 ± 2,3 (8,5-15,5)) = Kontrollen (9,2 ± 2,2 (5,6-13,8))). Der mikrovaskuläre Blutfluss war bei CIDP höher als bei CMT, ALS und Kontrollen (F(3;31)=9,3; p<0,001). Für die T2-Intensität konnten keine Subgruppenunterschiede festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse reproduzieren den Stand der Literatur mit vergrößerten Nervenquerschnittsflächen bei CIDP und CMT, sowie einem vermehrten Blutfluss bei der inflammatorischen Polyneuropathie-Variante; diese diagnostisch relevanten Parameter lassen sich mittels Ultraschalldiagnostik erheben. Weitere Analysen werden sich mit Faszikelunterschieden und den Korrelaten der T2-Bildgebung im Fusionsultraschall befassen. Übergeordnetes Ziel ist die Einordnung der Bildgebungsdaten als diagnostische und prognostische Marker in den Gesamtkontext klinischer und Biomarkerparameter der verschiedenen Patientengruppen.

296

Primäre Lateralsklerose (PLS): retrospektive Kohortenstudie zur Anwendung der internationalen 2020 Konsensus Kriterien

Simon Witzel¹, Veronika Micca¹, Johannes Dorst¹, Dorothée Lulé¹, Jan Kassubek¹, Albert Christian Ludolph¹
¹Universitätsklinikum Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen der 2. Internationalen PLS Konferenz wurden 2020 neue diagnostische Kriterien für die PLS definiert: erfüllen Patienten und Patientinnen 6 von 6 Kriterien kann die Diagnose gestellt werden, Patienten und Patientinnen mit einer Krankheitsdauer von 2-4 Jahren werden als „wahrscheinliche PLS“ (PLS^{sus}), Patienten und Patientinnen mit > 4 Jahren als „definitive PLS“ (PLS^{def}) klassifiziert. Praktische Erfahrungen mit den neuen Kriterien gibt es bisher kaum.

Ziele: Eine Evaluation der 2020 PLS Konsensus Kriterien durch retrospektive Anwendung auf Kohorte von Patienten und Patientinnen mit der Diagnose PLS.

Fragestellung: Welchen Einfluss hat die Anwendung der neuen PLS-Diagnosekriterien auf Phänotyp und Prognose?

Methoden: Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie, an Patienten und Patientinnen mit Erstdiagnose PLS zwischen Februar 2000 und Juli 2018 in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Ulm. Einschlusskriterien für diese Studie waren progressive Symptome des oberen Motoneurons (UMN) bei fehlenden klinischen Anzeichen für eine Beteiligung des unteren Motoneurons (LMN), eine stattgehabte differentialdiagnostische Abklärung und das Vorliegen von Elektromyographie (EMG), Liquordiagnostik und Bildgebung.

Unter Anwendung der 2020 PLS-Diagnosekriterien erfolgte eine Einteilung der Kohorte in drei diagnostische Gruppen: Diagnosekriterien nicht erfüllt (UMN^{noPLS}), PLS^{sus} und PLS^{def}. Anschließend verglichen wir phänotypische Merkmale, elektrophysiologische Befunde und Überleben.

Ergebnisse: Von 123 gescreenten Patienten und Patientinnen erfüllten 107 die Studienkriterien; Alter bei Erstmanifestation 61,8 (±11,8) Jahre, mediane Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des EMG 2,8 Jahre [IQR 1,9 – 5,3], Geschlechterverhältnis ~1:1. 50 Patienten und Patientinnen (47 %) erfüllten die PLS Diagnosekriterien (PLS^{def} n=30 (28 %); PLS^{sus} n=20 (19 %)). UMN^{noPLS} Patienten und Patientinnen (n=57 (53 %)) hatten eine Symptombdauer von < 2 Jahren (n=33), UMN-Symptome in nur einer Region (n=17) oder signifikante akut neurogene Veränderungen im EMG (n=21).

In der Subkohorte mit longitudinalen Daten (Gesamt n=63; UMN^{noPLS} n=35; PLS^{sus} n=12, PLS^{def} n=16; mediane Nachbeobachtungszeit 2,7 Jahre [IQR 1.4 – 4.8]) blieb die Diagnose PLS bei 62 Patienten und Patientinnen (98 %) bestehen. Prognostisch zeigten UMN^{noPLS} Patienten und Patientinnen einen Trend hin zu kürzerem Überleben, der jedoch gegenüber PLS^{sus} und PLS^{def} nicht statistisch signifikant war (mediane Überlebenszeit 7,4 Jahre vs 13,0 Jahre, log rank p=0,08).

Phänotypisch waren UMN^{noPLS} Patienten und Patientinnen gegenüber PLS^{sus} und PLS^{def} durch weniger generalisierte UMN-Symptome charakterisiert: Beteiligung der oberen Extremitäten (63 % vs 95 % / 89 %, p=0.001), unilaterale Affektion der oberen (33 % vs 19 % / 17 %, p=0.012) und unteren Extremitäten (29 % vs 15 % / 7 %, p<0.05).

Hinsichtlich aller anderen untersuchten phänotypischen Merkmale ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Elektrophysiologisch zeigten sich bei der Mehrzahl der Patienten und Patientinnen (n=95 (89 %)) zumindest fokal milde akut oder chronisch neurogene Veränderungen. Bei einer Symptombdauer von > 4 Jahren fanden sich häufiger signifikante neurogene Veränderungen als bei einer Symptombdauer von 2-4 oder < 2 Jahren (akut: 28 % vs 8 % / 15 %, p=0,032; chro-



nisch: 30 % vs 10 % / 17 %, $p=0,016$). Akut neurogene Veränderungen waren bei Patienten und Patientinnen mit einer Symptombdauer von <4 Jahren mit kürzerem Überleben assoziiert (log-rank $p<0,001$), nicht jedoch bei einer Symptombdauer von >4 Jahren (log-rank $p=0,349$).

Schlussfolgerungen: Die 2020 PLS Diagnosekriterien unterscheiden Patienten und Patientinnen mit progressivem UMN-Syndrom anhand von Symptombdauer und -ausmaß, jedoch nicht hinsichtlich anderer phänotypischer Merkmale. EMG Veränderungen sind beim progressiven UMN-Syndrom häufig und nehmen mit der Krankheitsdauer zu; als subklinische Zeichen einer LMN-Affektion könnten akut neurogene Veränderungen im frühen Krankheitsstadium prognostisch relevant sein.

301

The impact of the SARS-CoV-2-pandemic on patients with chronic inflammatory neuropathies in relation to healthcare, course and long term effects of COVID-19 infection, vaccination tolerance and success

Alina Hieke^{1,2}, Marie Spenner^{1,2}, Fynn Schmitz^{1,2}, Aurelian Schumacher^{1,2}, Maximilian Schröder^{1,2}, Jil Brünger^{1,2}, Thomas Grüter^{1,2}, Jeremias Motte^{1,2}, Ralf Gold^{1,2}, Kalliopi Pitarokoili^{1,2}, Anna Lena Fisse^{1,2}

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

Background: On the 11th of March 2020 the WHO declared the COVID-19 disease as a pandemic. Social distancing, resource scarcity and supply shortages led to a limited access to medications and medical treatment. The rapid spread of SARS-CoV-2 and the public health countermeasures taken have placed a noticeable strain on the medical systems worldwide. COVID-19 has proven to be especially compromising for patients with severe underlying conditions, like autoimmune diseases. This category includes patients suffering from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) receiving an immunomodulatory therapy.

Goal/questions/method: To inquire the changes in the health care of patients suffering from CIDP during the COVID-19 pandemic, we used epidemiological questionnaires in a cohort of CIDP patients. The questionnaire examines five sub-categories in 13 questions: general health care situation, demand of physio-/ergotherapy, COVID-19 disease, COVID-19 vaccination-offer and vaccine data.

The first cross-sectional survey was conducted from May to July 2021. The cohort consists of 99 Patients (76 male, 23 female), with ages ranging from 18 to 84 years averaging at 60 years. Patients with CIDP and CIDP variants were included.

Results: During pandemic 76 % of the patients kept their scheduled appointments. 80 % continued to visit the doctor's office rather than using telemedicine alternatives. 81 % was still provided with sufficient medical care, despite the pandemic. Of those patients receiving physio-/ergotherapy before the pandemic 68 % continued their therapy. 32 % of those had to interrupt their therapy for more than 18 weeks. Exacerbation of disease during interruption of therapy was noted in 48 % of patients. In our survey period in 2021 3 patients of the cohort got infected with SARS-CoV-2, all 3 showed mild symptoms. Neither a change of medication nor a worsening of the underlying conditions was reported.

Half of the patients got a certificate from their doctor, which qualified them to get prioritized for the COVID-19 vaccine. 79 from 99 patients received an offer to get vaccinated (81 %) in May to July 2021. 38 of them only got their offer due to the certificate (48 %). 82 patients received their first COVID-19 vaccine in our survey period in 2021 (83 %). Of those, 56 patients received their second dose (68 %). The most first-time vaccinations were made in April 2021 (61 %), the second dose was most administered in May and June 2021 (89 %). 69 % of the first dosages have been vaccinated with the BNT162b2 vaccine, and 82 % had BNT162b2 as their second dose, followed by Vaxzevria (first dose: 27 %, second: 13 %).

Half of the patients showed adverse side effects of the vaccine. The most common side effect was a local reaction at the injection spot (74 %) and fatigue (55 %). Patients suffered from these side effects for 0.5 to 88 days, but the majority was affected for median two days (33 %).

Conclusions: From this first cross-sectional survey in 2021 we concluded that the patients did feel restricted by the COVID-19 pandemic, especially regarding physio- and ergotherapy. To complete our data, we will perform a longitudinal cross-sectional survey starting in April 2022 with an adjusted questionnaire.

306

Remote digital assessment of amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale (ALSFRS-R) – a multicentre observational study

Thomas Meyer^{1,2}, Susanne Spittel^{1,2}, Torsten Grehl³, Ute Weyen⁴, Robert Steinbach⁵, Dagmar Kettemann¹, Susanne Petri⁶, Patrick Weydt⁷, René Günther^{8,9}, Petra Baum¹⁰, Elena Schlapakow¹¹, Jan C. Koch¹², Matthias Boentert¹³, Joachim Wolf¹⁴, Julian Grosskreutz¹⁵, Annkathrin Rödiger⁵, Benjamin Ilse⁵, Moritz Metelmann¹⁰, Jenny Norden¹, Yasemin Koc¹, Peter Körtvelyessy¹, Alessio Riitano², Bertram Walter¹, Barbara Hildebrandt², Friedrich Schaudinn², Christoph Münch^{1,2}, André Maier¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Berlin, Deutschland;

²Ambulanzpartner Soziotechnologie GmbH, Berlin, Deutschland; ³Alfried Krupp Krankenhaus, Department of Neurology,

Centre for ALS and other Motor Neuron Disorders, Essen, Deutschland; ⁴Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum

Bergmannsheil, Department of Neurology, Centre for ALS and other Motor Neuron Disorders, Bochum, Deutschland; ⁵Jena

University Hospital, Hans Berger Department of Neurology, Jena, Deutschland; ⁶Hannover Medical School, Department

of Neurology, Hannover, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Bonn, Department for Neurodegenerative Disorders and

Gerontopsychiatry, Bonn, Deutschland; ⁸University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Department

of Neurology, Dresden, Deutschland; ⁹DZNE, German Centre for Neurodegenerative Diseases, Research Site Dresden,,

Dresden, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Leipzig, Department of Neurology, Leipzig, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum

Halle, Department of Neurology, Halle (Saale), Deutschland; ¹²Universitätsmedizin Göttingen, Department of Neurology,

Göttingen, Deutschland; ¹³Universitätsklinikum Münster, Department of Sleep Medicine and Neuromuscular Disorders,

Münster, Deutschland; ¹⁴Diakonissen Krankenhaus Mannheim, Department of Neurology, Mannheim, Deutschland;

¹⁵Universitätsmedizin Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Department of Neurology, Lübeck, Deutschland

Background: The ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) in its revised version (ALSFRS-R) is a disease-specific severity score reflecting the course of ALS. The scale encompasses a 12-item disease-specific instrument for the assessment of bulbar symptoms, limb and trunk functions and respiratory symptoms. The scale was primarily developed as an outcome parameter in clinical trials but evolved to the most widely applied rating scale in both clinical practice and ALS research. As the assessment of the ALSFRS-R does not rely upon physical examinations, the scale can be reliably administered over the telephone or online.

Objective: Although the reliability of online assessment has been demonstrated, few “real-world” experiences of digital applications – being integrated in the multidisciplinary care – have been investigated so far. Therefore, we systematically investigated the metrics of remote digital assessment of ALSFRS-R alongside with multidisciplinary care.

Aims: The aims of the present study were to:

- i. Identify the readiness of patients to remotely perform ALSFRS-R assessments using digital data capture;
- ii. Rank the frequency of use of a computer and mobile applications;
- iii. Assign demographic and clinical profiles to the cohorts of digital data capture, and;
- iv. Determine the level of disease severity to which remote self-assessment may be expected.

Methods: From August 2017 to December 2021, at 13 ALS centres in Germany – covering an estimated multicentre cohort of 4.950 ALS patients – existing data of on-site assessments of the ALSFRS-R (OS-ALSFRS-R) were analysed. In addition to the ALSFRS-R assessments as obtained during on-site visits, patients were offered a remote digital self-assessment of the ALSFRS-R (Digital-ALSFRS-R) – either on a computer (CO-ALSFRS-R) or on a mobile application (App-ALSFRS-R).



Results: Digital-ALSFRS-R were obtained from 971 participants (CO-ALSFRS-R=857, 88.3 %, App-ALSFRS-R=234, 24.1 %) representing 19 % of the multicentre cohort. For 36 participants, patients’ deputies realised the assessment (PD-ALSFRS-R). The frequency of digital assessments (9.6 per year) outperformed on-site assessments (4.1 per year). Different assessment frequencies were found for the use of a computer (7.9 per year) and mobile app (14.6 per year). Patients performing digital assessments were less functionally impaired (mean total score of Digital-ALSFRS-R=27.7 vs OS-ALSFRS-R=25.2). In contrast, ALSFRS-R captured by patients’ deputies showed higher impairment (mean PD-ALSFRS-R=20.4) indicating improved access to patients in more progressed disease stages.

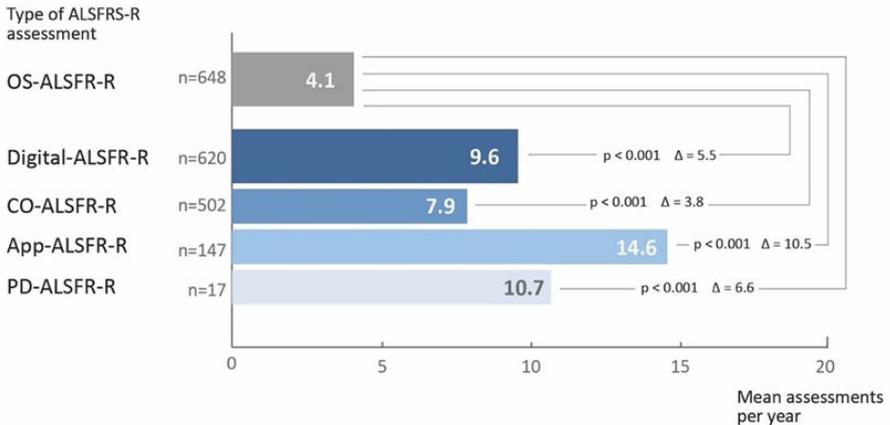


Figure. Frequency of ALSFRS-R ratings per year. Frequency of ALSFRS-R were obtained in the cohorts of on-site assessment of the ALSFRS-R (OS-ALSFRS-R) as compared to remote digital assessment using a computer (CO-ALSFRS-R) or mobile application (App-ALSFRS-R). Significant differences were assessed by t-test. A p-value <0.05 was considered significant. n = number of patients, ALSFRS-R = ALS Functional Ratings Scale Revised.

Conclusions: This observational study provided a proof of concept that remote digital assessment of ALSFRS-R is feasible – being applied as an “add on” to on-site rating of the ALSFRS-R that is broadly applied as part of the multidisciplinary care at dedicated ALS centres.

This finding is relevant, as the systematic assessment of ALSFRS-R may fill the gap between on-site visits and will enhance the database on ALSFRS-R in a real-world setting of both, clinical research, and specialized care.

The shown frequent use of remote digital assessments of ALSFRS-R represented an important step towards a digitally supported comprehensive care management that is based on precise and timely information on the patients’ needs.

Dissecting mechanisms of musculoskeletal complaints in patients with post COVID-19 condition using quantitative MRI

Elena Enax-Krumova¹, Johannes Forsting¹, Marlena Rohm¹, Peter Schwenkreis¹, Martin Tegenthoff¹, Christine Meyer-Frießem², Lara Schlawke¹

¹BG UK Bergmannsheil gGmbH, Neurologische Klinik, Bochum, Deutschland; ²BG UK Bergmannsheil gGmbH, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Bochum, Deutschland

Background: Patients with post COVID-19 condition (PCC) often suffer from musculoskeletal pain and premature muscular exhaustion but the exact underlying pathophysiology is still unknown [1, 2]. Quantitative MRI (qMRI) techniques like Dixon fat fraction (FF), T2-imaging, and diffusion tensor imaging (DTI) are promising non-invasive tools in the evaluation of muscular pathology and inflammation [3] and have been validated in several neuromuscular disorders, e.g. [4,5].

Goal: Aim of the present study was to dissect the mechanisms of musculoskeletal complaints assessing muscular pathology in patients with PCC using qMRI of the skeletal muscles of the lower limbs.

Research question: Do post COVID-19 patients present structural muscular abnormality indicating oedema or dystrophy of the skeletal muscles of the lower limbs assessed by and compared to an age- and sex-matched healthy control group? Do qMRI values correlate with patient-reported outcomes and parameters of the clinical examination?

Methods: In total, 20 individuals with post COVID-19 condition (15 females, mean age 48.8±10.1 years) and 20 healthy controls (15 females, mean age 48.1±11.1 years) participated in this study. All participants underwent a 3T MRI of both whole legs including Dixon, T2 and DTI sequences. qMRI values of 15 muscles of both legs were calculated. Furthermore, an extensive clinical examination, nerve conduction studies, electromyography and six-minute-walk-test (6MWT) was performed. Within the PCC group qMRI data were correlated to the following patient-reported outcomes: European Quality of Life questionnaire (EQ-5D), Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC), and Beck depression inventory (BDI).

Results: An ANOVA revealed significant differences of FF between PCC and healthy control group (Main Effect: $p < 0.001$), which disappeared when correcting for different BMI in study groups (28.8±4.7 vs. 22.9±2.2, $p < 0.001$). FF correlated significantly with BMI in thigh ($r=0.750$, $p < 0.001$) and calf muscles ($r=0.622$, $p < 0.001$). No significant differences were found for T2-values. In terms of DTI, a significant decrease of mean diffusivity, axial diffusivity and radial diffusivity was observed in PCC patients (main effect: $p \leq 0.001$) while fractional anisotropy (FA) showed no difference between groups ($p = 0.325$). Walking distance was significantly lower in PCC group. No significant correlations between qMRI values and 6-MWT or questionnaires were found except for a moderate correlation between FSMC and FA ($r = 0.577$, $p = 0.031$) and T2 ($r = 0.592$, $p = 0.026$) in the upper leg.

Conclusion: Higher fat fraction in the skeletal muscles of patients with post COVID-19 condition are associated with a higher BMI. These findings are reflected in less 6MWT-performance. Thus, these results can be explained by behaviour and physical rest rather than dystrophic process. Inflammation of muscle tissue does not seem to play a maintaining role in musculoskeletal exhaustion and pain in PCC. Changes in mDTI may reflect fiber hypotrophy rather due to deconditioning and need further investigation.

References:

- doi: 10.1097/j.pain.0000000000002496.
- doi: 10.1097/PR9.0000000000000893.
- doi: 10.1002/jmri.27106.
- doi: 10.3233/JND-210641.
- doi: 10.3233/JND-210660.



354

SARS-CoV2 infection causes a worsening of the modified rankin scale (mRS) in patients with neuromuscular diseases - current results of the German covid19-nme registry

André Worm¹, Heidrun Krämer-Best¹

¹UKGM Gießen, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland

Background: Patients with neuromuscular diseases (NMD) are classified as risk groups for a potentially severe course of a SARS-CoV-2 infection. An online registry (www.covid19-nme.com) was developed to gather information about the severity of COVID19, a potential progression of NMD through the SARS-CoV-2 infection and the possible influence of medication on the course of the infection.

Methods: Since February 2021, patients of all ages (children, adolescents and adults) with NMD and an infection with SARS-CoV-2 have been included in this register. In addition to demographic data, pre-existing diseases and therapies, information about the NMD, the course of the SARS-CoV-2 infection as well as the clinical findings before and after the infection are recorded.

Results: So far 157 patients (39 % female, age: median 60 years (1-94 years)) from Germany and Austria have been recorded. The diagnoses represent the entire spectrum of NMD: different forms of polyneuropathies (PN) including CIDP and hereditary PN, ICUAW, myasthenic syndromes, motor neuron diseases (SMA and ALS) as well as various muscle diseases such as dystrophinopathies and myotonic syndromes. The collected mRS (measure for description of neurological impairment) depicts a significant worsening after the SARS-CoV2 infection ($p = 0.008$; Wilcoxon), whereby the patients with ICUAW were excluded from the analysis. The duration of symptoms showed a positive correlation with age ($r = 0.339$; $p = 0.005$) and weight ($r = 0.243$; $p = 0.020$), but not with the type of NMD. In total, 25 patients deceased due to the SARS-CoV2 infection. The probability of a fatal outcome of COVID19 correlates with increasing age ($r = 0.313$; $p = 0.004$) but not the type of NMD. The ventilation situation did not change in NMD patients due to the infection with SARS-CoV2.

Conclusions: The current results of the evaluation of the covid-19.nme registry indicate that the clinical symptoms of NMD progress due to an infection with SARS-CoV2. The underlying cause for this remains unclear. Autoimmunological processes and a possible neurotropy can be considered as pathophysiological mechanisms.

379

Das Lipidstoffwechsel-Profil bei Amyotropher Lateralsklerose

Sebastian Michels¹, Deborah Kurz², Angela Rosenbohm¹, Raphael S. Peter², Steffen Just³, Hansjörg Baezner⁴, Axel Boertlein⁴, Christian Dettmers⁵, Hans-Jürgen Gold⁶, Andreas Kohler⁶, Markus Naumann⁷, Peter Ratzka⁷, Albert Christian Ludolph^{1,8}, Dietrich Rothenbacher², Gabriele Nagel², Johannes Dorst^{1,8}

¹Universitätsklinikum Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland; ³Universitätsklinikum Ulm, Molekulare Kardiologie, Klinik für Innere Medizin II, Ulm, Deutschland; ⁴Katharinenklinik Stuttgart, Neurology, Stuttgart, Deutschland; ⁵Schmieder Kliniken Konstanz, Konstanz, Deutschland; ⁶Klinikum am Gesundbrunnen Beilbronn, Beilbronn, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Augsburg, Neurologie, Augsburg, Deutschland; ⁸Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Ulm, Deutschland

Hintergrund: Im Verlauf der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) kommt es häufig zu einem rapiden Gewichtsverlust, der ein negativer prognostischer Faktor für den weiteren Erkrankungsverlauf ist. Patienten und -Patientinnen mit ALS weisen einen erhöhten Kalorienverbrauch in Ruhe auf. Der Einfluss des Hypermetabolismus auf den Lipidstoffwechsel und dessen prognostische Bedeutung wird in der Literatur diskutiert und könnte eine wichtige Bedeutung für den zugrundeliegenden Pathomechanismus sowie zukünftige Therapieentwicklungen haben.

Ziele: Untersuchung der Bedeutung des Lipidprofils auf das Erkrankungsrisiko und den Erkrankungsverlauf der ALS.

Fragestellung: Sind spezifische Veränderungen des Lipidstoffwechsels mit einem veränderten Risiko für ALS assoziiert und gibt es eine Beziehung zwischen dem Lipidstoffwechsel und dem Krankheitsverlauf bei ALS-Patienten und -Patientinnen?

Methoden: Das ALS-Register Schwaben ist ein bevölkerungsbasiertes, epidemiologisches Register, das ALS-Patienten und -Patientinnen in einer umschriebenen Region mit ca. 8,4 Millionen Einwohnern in Süddeutschland prospektiv verfolgt. Die Auswertung erfolgte anhand einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie, die im Rahmen des ALS Registers Schwaben durchgeführt wurde. Die Kontrollstichprobe wurden für Wohnort, Alter und Geschlecht gematcht. Die Rekrutierung fand von 2010 bis 2014 statt, der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 88,9 Monate. Es wurden der Body-Mass-Index (BMI), die Einnahme von Lipidsenkern und der Raucherstatus sowie krankheitsspezifische Daten (Krankheitsprogression als Verlust von ALS-FRS-R Punkten pro Monat, Erkrankungsdauer, spinaler / bulbärer Beginn) erhoben. Bei Einschluss wurden Triglyceride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Gesamt-Cholesterin Konzentrationen bestimmt. Wir untersuchten das Risiko für Auftreten einer ALS mit Hilfe bedingter logistischer Regressionsmodelle. Zur Berechnung des Hazard Ratio (HR) für die Analyse der Lipide auf das Überleben der ALS Kohorte wurden adjustierte Cox Modelle angewendet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden n=336 ALS Patienten und -Patientinnen (Durchschnittsalter 65,7 Jahre, SD 10,7; 57,7 % Männer) und n=487 Kontrollen eingeschlossen. Die ALS-Kohorte wies ein niedrigeren BMI (durchschnittlich $-2\text{kg}^2\text{m}^2$) und einen geringeren Anteil von Patienten und -Patientinnen mit Lipidsenkern (11,3 % vs 19,9 %) auf. In der Fall-Kontrollstudie zeigte sich eine positive Assoziation von Gesamtcholesterin mit dem ALS-Risiko (adjustiertes Odds Ratio (aOR)= 1,61 (95 % Konfidenzintervall (KI) 1,01–2,56). In der Überlebensanalyse waren höhere Cholesterinspiegel (LDL, HDL) mit einer höheren Mortalität assoziiert (HDL: aHR 1,54 (95 % KI 1,05–2,27), LDL: aHR 1,57 (95 % KI 1,10–2,26). Höhere Triglyceride waren mit einer erniedrigten Mortalität assoziiert (adjustiertes HR 0,68 (95 % KI 0,48–0,96). Auch nach weiterer Adjustierung für BMI und Raucherstatus konnte ein Trend für ein längeres Überleben bei höheren Triglyceridspiegeln nachgewiesen werden ($p=0.099$).

Schlussfolgerungen: Hohe Cholesterinspiegel sind mit einem erhöhten Risiko für die ALS assoziiert. Dieser Effekt konnte auch in großen genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesen werden. Darüber hinaus waren höhere Cholesterinspiegel mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, was in Verbindung mit vermehrtem Zelluntergang und dysfunktionaler Phagozytose stehen könnte. Dagegen ergeben sich Hinweise auf einen möglichen protektiven Effekt von erhöhten Triglyceriden, der konsistent ist mit dem kürzlich gezeigten positiven Effekt von hochkalorischen, antikatabolen, fettreichen Interventionen.

405

Sulforaphane enhances proliferation and maintenance of repair Schwann cells after peripheral nerve injury via Nrf2/HO-1 signaling

Jaqueline Zipfel¹, Nail-Mert Güner¹, Rebecca Dorothee Steubing¹, Anne K. Mausberg¹, Christoph Kleinschnitz², Fabian Szepanowski¹, Mark Stettner¹

¹University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland

Background: Nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is commonly activated in response to cellular stresses such as oxidative damage and drives the expression of various factors involved in cytoprotection and dampening of inflammatory processes. The activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway has been associated with markedly accelerated peripheral nerve regeneration by clinical, electrophysiological as well as histological measures. However, the exact mechanisms underlying these improvements have not been elucidated so far.



Goals: To better understand the role of Nrf2 following peripheral nerve injury, we aimed to study the consequences of treatment with the Nrf2 activator sulforaphane (SFN), a naturally occurring isothiocyanate from cruciferous plants, in the murine sciatic nerve crush model.

Questions: Does SFN treatment affect Schwann cell regeneration after peripheral nerve injury in the murine sciatic nerve crush model?

Methods: SFN was administered daily via intraperitoneal injection at a dose of 10 mg/kg, starting immediately after sciatic nerve crush injury was introduced. Animals were sacrificed and sciatic nerves were excised at 7, 14 and 21 days post-crush (dpc) for molecular, immunohistochemical and morphometric analyses. Moreover, at the respective time points clinical testing by grip strength analysis was performed.

Results: From the end of Wallerian degeneration at 7 dpc, we noted a marked upregulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway under treatment with SFN, which was maintained throughout the entire regeneration phase until 21 dpc. This effect was accompanied by a significant increase in the number of repair Schwann cells as identified by positivity for Sox-2, c-Jun and p75-NTR. In these cells, we also observed elevated proliferation rates identified by Ki67 staining. Concomitantly, apoptotic/autophagic pathways were modulated. These observed changes correlated with a significant clinical improvement in the grip strength test performance, nerve conduction velocity as well as ameliorated histopathological measures at 21 dpc.

Conclusions: Collectively, SFN treatment was associated with an upregulation of cytoprotective pathways, leading to increased numbers of repair Schwann cells that presumably contribute to a permissive environment for successful nerve regeneration.

424

ZASP-assoziierte Neuropathien als Differentialdiagnose der CIDP: Warum Diagnosen überprüft werden sollten

Stefanie Meyer¹, Lina Hassoun¹, Karsten Kummer¹, Sabrina Zechel², Silke Pauli³, Jana Zschüntzsch¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Humangenetik, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die myofibrillären Myopathien (MFM) sind genetische, progrediente Erkrankungen des Skelettmuskels, welche sich durch eine fortschreitende Muskelschwäche und – atrophie auszeichnen und unter anderem mit Mutationen des LDB3-Gen (auch bekannt als ZASP, Z-band alternatively spliced PDZ-motif) assoziiert sind. ZASP-assoziierte Myopathien manifestieren sich typischerweise nach dem 40. Lebensjahr an den unteren Extremitäten, unter Einbeziehung des medialen M. gastrocnemius und M. soleus. MFM können mit begleitenden Neuropathien assoziiert sein. Die typische klinische Manifestation der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) ist hingegen ein langsam progredienter Verlauf, durchschnittlich beginnend jenseits der 5. Lebensdekade, mit Entwicklung distaler und proximaler Paresen sowie sensibler Symptomatik. Die Diagnosestellung mittels EFNS-Kriterien beruht auf einer Kombination aus klinischer und elektrophysiologischer Diagnostik sowie supportiven Kriterien wie dem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie, der Liquoranalytik oder der Nervenbiopsie. Die Behandlungsempfehlungen umfassen Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline (IVIG) oder Plasmaaustauschverfahren. Wir berichten von einem männlichen Patienten, bei dem die Beteiligung des peripheren Nervensystems bei MFM zu der Fehldiagnose einer CIDP führte.

Fallbericht: Der Patient stellte sich 2009, im Alter von 36-Jahren, erstmalig in unserer Klinik mit seit 2007 bestehender Atrophie und Kraftminderung der linken Wadenmuskulatur vor. Ambulant war eine Serum-CK von 1200 U/ml festgestellt und, anhand der elektrophysiologischen Diagnostik, der Verdacht auf eine motorisch führende PNP geäußert worden. Bei Erstvorstellung bestanden eine linksbetonte Parese der Fußhebung und –senkung sowie der Fingerspreizung beidseits

und linksbetonte Hypästhesien beider Unterschenkel. Eine Nerven-Biopsie im Jahr 2009 erbrachte eine PNP mit gering- bis mäßiggradigem Verlust myelinisierter Nervenfasern sowie Zeichen der Remyelinisierung, vereinbar mit einer CIDP. In der Muskelbiopsie des M. gastrocnemius zeigten sich deutliche myopathische Veränderungen, die im Hinblick auf den Befund der Nervenbiopsie als sekundär bei akuter neurogener Schädigung eingestuft wurden.

Aufgrund der Befunde wurde in 2009 die Diagnose einer CIDP gestellt. Nach initial gutem Ansprechen auf eine Prednisolon-Therapie erfolgte, bei Entwicklung einer Linsentrübung, die Umstellung auf IVIG. Die vom Patienten subjektiv wahrgenommene Stabilisierung unter der Therapie konnte aber mittels klinischer Untersuchung und elektrophysiologischer Messungen nicht objektiviert werden.

Auch die elektrophysiologischen EFNS-Kriterien waren zu keinem Zeitpunkt erfüllt. Die Diagnose wurde im Verlauf re-evaluert, u. a. ergaben eine genetische Untersuchung auf eine hereditäre Neuropathie und eine myotone Dystrophie Typ 1 keinen wegweisenden Befund. Das Next Generation Sequencing eines Panels Myopathie-assoziiierter Gene erbrachte eine Variante unklarer Signifikanz (VUS) Klasse 3 im LDB3-Gen. Mutationen in diesem Gen sind mit einer MFM Typ 4 assoziiert. Bei vielen dieser Patienten liegt begleitend eine Neuropathie vor. Die Therapie mittels Immunglobulinen wurde im Herbst 2021 beendet.

Schlussfolgerungen: In der Differentialdiagnostik neuromuskulärer Erkrankung besteht eine Vielzahl an Fallstricken, welche zu Fehldiagnosen und inadäquaten Therapiemaßnahmen führen können. Das kritische Hinterfragen auch langfristig bestehender Diagnosen mit konsequenter Re-Evaluation unter Einsatz innovativer diagnostischer Möglichkeiten kann zur Klärung beitragen. Bei diesem Patienten konnte so die VUS im LDB3-Gen identifiziert werden, welche eine MFM Typ 4 als Erkrankungsursache nahelegt. Eine ZASP-assoziierte Myopathie mit begleitender Neuropathie stellt eine relevante Differentialdiagnose bei Patienten und Patientinnen mit atypischen CIDP-Verläufen, schlechtem Ansprechen auf immunmodulatorische Therapien sowie fehlendem Erfüllen der EFNS-Kriterien dar.

432

Algorithmus-basierte Empfehlungen als Entscheidungsunterstützungssystem ei der Hilfsmittelversorgung der ALS

Christoph Münch^{1,2}, André Maier¹, Susanne Spittel^{1,2}, Bertram Walter¹, Alessio Riitano², Thomas Meyer^{1,2}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Aktuell sind viele Versorgungsprozesse für Hilfsmittel bei Patienten und Patientinnen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) noch undurchsichtig und wenig reproduzierbar. Mit einem Versorgungsalgorithmus soll ein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem für die individuelle und transparente Versorgung mit Hilfsmitteln entwickelt werden. In einem Pilotprojekt bei der ALS ist ein Versorgungsalgorithmus entstanden, der Versorgungsempfehlungen für den Ausgleich motorischer Einschränkungen mit Hilfsmitteln liefert.

Diese Empfehlungen entstehen durch die digitale Analyse von Mustern in der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R, ALS Functional Rating Scale Revised), die von Patientinnen und Patienten selbst – im Sinne einer „Selbstbewertung“ – erhoben wird.

Ziele: Der Einsatz algorithmus-basierter Versorgungsempfehlungen als Entscheidungsunterstützung in der Versorgung von Patienten und Patientinnen in ALS-Ambulanzen soll untersucht werden.

Methoden: Der Versorgungsalgorithmus erhält die Daten aus der ALS-Funktionsskala, die über eine mobile Anwendung (ALS-App) erhoben werden. Die Daten der digitalen Selbstbewertung des ALSFRS-R werden zunächst nach Körperregion strukturiert (z. B. Bulbärregion mit Auswirkung beim Sprechen und Schlucken oder der Beinregion mit möglichen Einschränkungen beim Laufen und Treppensteigen). Nachfolgend wird die Bewertung des ALSFRS-R der Patienten und Patientinnen von einem Versorgungsalgorithmus erkannt und analysiert (z. B. liegt eine Sprech- oder Schluckstörung oder



eine Gangstörung vor? Wie schwerwiegend sind die Sprech-, Schluck- oder Gangstörung?). Die Datenanalyse führt dann zu einer Versorgungsempfehlung (z. B. Versorgungsbedarf einer Kommunikationshilfe bei einer Sprechstörung oder der Versorgungsoption mit einer Mobilitätshilfe).

In einer desktop-basierten Softwareanwendung mit Integration in die Versorgungsplattform Ambulanzpartner.de werden alle Versorgungsempfehlungen in einer Übersicht für Fallmanagerinnen und Fallmanager aufgeführt. Die Fallmanagerinnen und Fallmanager sind mit der Leistungsfähigkeit des Versorgungsalgorithmus vertraut und nehmen eine erste Plausibilitätskontrolle der Versorgungsempfehlungen vor.

Im nächsten Schritt wird die Verwertbarkeit der Versorgungsempfehlung mit dem Patienten oder der Patientin besprochen. Nach der Besprechung der Versorgungsempfehlung wird die Empfehlung des Algorithmus den behandelnden Fachärzten in einer ALS-Ambulanz vorgestellt.

Ergebnisse: Seit April 2021 wurden 763 ALS-Patienten und Patientinnen eingeladen, an der digitalen Erfassung der ALS-Funktionsskala über die ALS-App teilzunehmen. Der Versorgungsalgorithmus lieferte aus den Daten der ALSFRS-R 2.327 Versorgungsempfehlungen für Mobilitätshilfen 45 % (1.047), Kommunikationshilfen 28 % (674), Assistenzrobotik 16 % (372) und Transferhilfen 10 % (234). 287 (12,3 %) der Versorgungsempfehlungen wurden in einer Plausibilitätskontrolle auf Verwertbarkeit für die Versorgung mit Hilfsmitteln überprüft.

Schlussfolgerungen: In dem Projekt werden die Möglichkeiten und Grenzen eines Versorgungsalgorithmus mit Daten der ALS-Funktionsskala zur Entscheidungsunterstützung in der Versorgung mit Hilfsmitteln untersucht. Unsere Hypothese ist, dass Versorgungsalgorithmen ärztliche Kompetenzen und Erfahrungen in sehr wertvoller Weise ergänzen können. Fachärzte überprüfen die Empfehlung des Versorgungsalgorithmus und treffen die Entscheidung für die Versorgung mit einem Hilfsmittel aus ärztlicher Sicht. Die Verantwortung für die Indikationsstellen einer Versorgung liegt unverändert beim Arzt. Mit unserem Versorgungsalgorithmus wird eine Handlungsempfehlung gegeben, die für die Unterstützung der Arbeit in der ALS-Ambulanz von Interesse sein kann.

448

Neurofascin 186 Nodopathie bei Covid 19-Infektion - Ein Fallbeispiel

Jakob Stögbauer¹, Niklas Kämpfer¹, Frauke Röhl¹, Daniel Grün¹, Nico Rohmann¹, Mathias Fousse¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland

Hintergrund: Vielfältige neurologische Manifestationen einer Covid 19-Infektion werden in der Literatur beschrieben u. a. Neuropathien unterschiedlicher Art wie z. B. ein Guillain-Barré-Syndrom.

Wir berichten in dem folgenden Fall über eine Covid 19-assoziierte Neurofascin 186 Nodopathie.

Fallbericht: Eine 69-jährige Patientin wurde uns aus einem externen Krankenhaus aufgrund einer subakut manifestierten Tetraparese und einer undeutlichen Sprachproduktion vorgestellt. Im externen Krankenhaus wurde die Patientin initial aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes aufgenommen. Es wurde eine COVID 19-Infektion festgestellt. Aufgrund der internistischen Indikation wurde eine Steroidtherapie begonnen.

In der klinischen Untersuchung stellten sich eine sensomotorische Tetrasymptomatik mit ausgeprägter sensibler ataktischer Komponente sowie erloschenen Muskeleigenreflexen an allen Extremitäten dar. Zudem bot die Patientin eine Dysarthrie. Laborchemisch ergab sich kein wegweisender Befund; auch die Vorerkrankungen der Patientin waren nicht von Relevanz. Die spinale und kraniale Kernspintomographie lieferten ebenfalls kein Korrelat für die Symptomatik.

Zur weiteren Abklärung wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt, in welcher eine diskrete Eiweißhöhung ohne Pleozytose zu finden war. In den elektrophysiologischen Zusatzuntersuchungen war eine periphere sensomotorische Schädigung initial nicht festzustellen, die SEP waren hingegen deutlich pathologisch verändert i. S. einer zentralen Hinterstrangläsion. Im Verlauf traten neurographische Veränderungen auf, welche mit einer peripheren proximalen Nervenschädigung kongruent waren.

Zur Behandlung der zuvor selbstständigen Patientin wurde eine IVIG-Therapie begonnen, worunter es zu einer deutlichen Regredienz der Beschwerden kam. Es konnte eine beinahe vollständige Autonomie erlangt werden.

Nach begonnener Therapie erhielten wir die Befunde der neuroimmunologischen Diagnostik, im Zuge derer ein erhöhter Neurofascin 186-Titer im Serum detektiert wurde. Es ergab sich kein Nachweis von Gangliosid-Antikörpern.

Diskussion: Die Klinik der Patientin ist grundsätzlich vereinbar mit einer sensomotorischen Polyneuropathie, welche möglicherweise durch Neurofascin 186-Antikörper verursacht wurde. Speziell Para-/Nodopathien wurden auch i.R. von COVID 19-Infektionen beschrieben, allerdings spiegeln die elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse diesen Prozess im vorliegenden Fall nicht eindeutig wider. Es sei jedoch zu erwähnen, dass die weitere Diagnostik inkl. Bildgebung, Laborchemie als auch die Vorerkrankungen keine eindeutige Erklärung für die ebenfalls nachgewiesene Hinterstrangläsion liefern. Letztlich bleiben die Zusammenhänge zwischen COVID 19-Infektionen und neurologischen Symptomen zum heutigen Zeitpunkt unklar, jedoch erscheint ein parainfektöses Auftreten von Autoantikörpern plausibel.

Zusammenfassung: Eine mögliche Assoziation einer Neurofascin 186-Nodopathie mit einer vorangegangenen COVID 19-Infektion ist zu diskutieren.

461

Neurofilament-Light Chain als sensitiver Marker für Schwere und Verlauf der Nodo-Paranodopathie

Helena Junghof¹, Luise Appeltshauer¹, Marie Gonzalez-Ringer¹, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Die Nodo-Paranodopathie ist eine Unterform von Immunneuropathien, bei der pathogene Autoantikörper gegen Schnürringproteine des axonalen Komplexes (Contactin-1, Neurofascin-155 und Caspr-1) nachgewiesen werden können. Seit kurzem sind zudem Pan-Neurofascin (155/140/186) Antikörper bekannt. Betroffene Patienten und Patientinnen entwickeln hierbei eine akute und schwere sensomotorische Neuropathie, jedoch ist die klinische Ausprägung und Prognose bisher nicht vollständig beschrieben. Neurofilament-Light Chain (NF-L) wurde in den letzten Jahren als serologischer Marker für Neurodegeneration eingesetzt. Bislang gibt es wenige Daten über den Zusammenhang des NF-L und der Erkrankungsschwere bei Paranodopathien.

Ziele und Fragestellung: Zur Charakterisierung der Paranodopathie mit unterschiedlicher Zielantigenen sollen klinische Daten betroffener Patienten und Patientinnen gesammelt und bezüglich der Isoform-Spezifität verglichen werden. Zudem soll das NF-L im Serum bestimmt werden und dessen Verlauf mittels Follow-up Untersuchungen dargestellt werden. Anhand einer Korrelation klinischer und serologischer Daten sollen NFL und Titerverlauf als Biomarker für den Verlauf und die Erkrankungsschwere evaluiert werden.

Methoden: Serum von n=500 Patienten und Patientinnen mit Immunneuropathien wurde mittels ELISA, Maus-Zupfnervenfärbungen und Zellbindungsversuchen auf paranodale Antikörper inklusive Antikörpertiter und IgG-Subklasse gescreent. NF-L im Serum wurde mittels Ella Simple Plex® bestimmt. Als Kontrollgruppen wurden Seren von gesunden Kontrollpersonen und von Antikörper-negativen Patienten und Patientinnen mit Immunneuropathien auf NF-L untersucht. Klinische Daten wurden retrospektiv erhoben und Scores (Overall Disability Sum Score, GBS-Disability Score und MRC Summenscore) mit den NF-L Werten und Antikörpertitern korreliert.

Ergebnisse: Es konnten 7 Anti-Neurofascin-155, 11 Anti-pan-Neurofascin, 11 Anti-Contactin und 4 Anti-Caspr-1-positive Patienten und Patientinnen in die Kohorte eingeschlossen werden.

Bezüglich des klinischen Phänotypes konnten wir signifikante Unterschiede bei Patienten und Patientinnen mit Pan-Neurofascin-Antikörpern im Vergleich zu Neurofascin-155-Antikörpern feststellen. Erstere zeigten eine akute, schwere und therapierefraktäre Immunneuropathie mit Hirnnervenbeteiligung, teils Tetraplegie, respiratorischer Insuffizienz mit Notwendigkeit der Langzeit-Beatmung (mittlere Dauer 26 Wochen) und einer hohen Mortalität (18 %). Der Verlauf war



jedoch monophasisch. Im Vergleich hierzu hatten Neurofascin-155-Patienten und Patientinnen einen mildereren, aber chronischen Verlauf ohne intensivstationäre Behandlung. Die motorische Funktion war im Vergleich zu Pan-Neurofascin signifikant besser (MRC-Summscore 47,47 vs. 13,3, $p=0,007$). Als typische Charakteristika der Neurofascin-155 assoziierten Neuropathie konnten ein junges Erkrankungsalter und Tremor bestätigt werden.

Die mittleren NF-L-Werte der Antikörper-positiven Patienten und Patientinnen waren signifikant höher als die der gesunden Kontrollen (339 vs. 51,7 pg/ml, $p<0,001$). Pan-Neurofascin- und Contactin-1-positive-Patienten und Patientinnen wiesen außerdem im Vergleich zur seronegativen Kontrollgruppe mit Immunneuropathien deutlich höhere Werte auf (457,9 vs. 113,4 pg/ml, $p<0,05$). Bei Pan-Neurofascin-positiven Patienten und Patientinnen zeigte sich ein starker Zusammenhang von NF-L mit der Erkrankungsschwere, erhoben anhand des ODSS ($r=0,84$, $p<0,001$).

Bei allen Antikörpergruppen zeigte sich geringes klinisches Ansprechen auf eine herkömmliche Immuntherapie (intravenöse Immunglobuline, Glukokortikoide), jedoch ein gutes Ansprechen auf eine Rituximab-Therapie. Im Verlauf unter immunsuppressiver Therapie beobachteten wir eine Korrelation zwischen dem prozentualen Titerabfall und der Besserung klinischer Scores, wie dem MRC Summscore ($r=0,71$, $p=0,003$). Zeitgleich sank das NF-L mit signifikanten Unterschieden zwischen erstem und letztem Follow-Up um 49,8 % ($p=0,007$).

Schlussfolgerungen: Wir konnten klinisch relevante Unterschiede zwischen den Kohorten mit Antikörpern gegen unterschiedliche Neurofascin-Isoformen feststellen, insbesondere im Hinblick auf die Schwere und Krankheitsdauer. NF-L zeigt sich als sensitiver, interindividueller Biomarker für die Akuität und die Schwere der Erkrankung. Aufgrund der guten Korrelation zu klinischen Scores eignen sich sowohl der Antikörpertiter als auch NF-L als intraindividueller Verlaufsparameter.

462

Muscle ultrasound compared to EMG in the diagnosis of IBM. Comparative or not?

Jan-Hendrik Stahl¹, Cornelius Kronlage¹, Natalie Winter¹, Julia Wittlinger¹, Justus Marquetand¹, Marie-Sophie Breu¹, Alexander Grimm¹

¹Tübingen, Tübingen, Deutschland

Background and aims: Inclusion body myositis (IBM) is the most common myopathy in patients over the age of 50. The diagnosis is often prolonged due to the subacute onset of symptoms, delayed clinical presentation, and prolonged clinical work up. Muscle magnetic resonance imaging (mMR), muscle ultrasound (US), blood analysis, muscle biopsy (MB), electromyogramm (EMG) are diagnostic tools used. As shown in recent studies, US might exhibit a pathognomonic pattern of FCU/FDP echointensity ratio.

Methods: 17 IBM patients registered in our neuromuscular centre were retrospectively analysed regarding clinical data, symptom onset and character, US data (rated on the Heckmatt-Scale), EMG data, MB and blood analysis. Statistical significance was assessed using Fishers Exact Test.

Results: All patients were included (median age 64 (57.5; 73), 23.5 % female), 13 (76,5 %) received muscle sonography, 14 (82,4 %) received EMG. In all cases US was able to identify changes, suggestive for IBM according to Cartwright et al; whereas only 4 (28,6 %) EMGs showed pathological patterns suggesting IBM. In 6 patients (42,9 %) EMG showed no pathological changes and in 4 patients (28,6 %) is showed inconclusive changes, such as active denervation suggesting neurogenic changes. 9 of 17 patients received both EMG and US, in 2 (22,2 %) both EMG and US showed IBM specific changes, in 7 (77,8 %) US was able to identify IBM suspicious changes, leading to targeted muscle biopsy, whereas EMG showed unspecific or inconclusive changes ($p=0,0023$).

Conclusion: IBM is often difficult to diagnose clinically and electromyographically. US, as a further examination modality, enables the detection of typical distribution patterns of echogenic changes and can therefore be groundbreaking for biopsy and diagnosis. Our data from clinical practice support this high value of US, especially in cases of suspected myopathy.

Longitudinal single-cell transcriptomic and proteomic analyses of cerebrospinal fluid in spinal muscular atrophy

Ina Lu¹, Michael Heming¹, Merve Dag², Xiaolin Li¹, Louisa Müller-Miny¹, Heinz Wiendl¹, Tim Hagenacker², Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland;

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Background: Spinal muscle atrophy (SMA) is a devastating neuromuscular disorder characterized by a progressive motor neuron degeneration caused by mutations of the Survival Motor Neuron 1 (SMN1) gene. The first approved drug for the treatment of SMA named Nusinersen is an antisense oligonucleotide (ASO), which significantly increases the survival and motor function of affected patients by increasing the level of SMN protein in the central nervous system (CNS). There is evidence for an involvement of immunologic factors contributing to SMA development.

Aims: We aimed to understand how SMA and Nusinersen shape local immune responses in the cerebrospinal fluid (CSF).

Question: Does SMA cause immunological alterations in the CSF?

Methods: We utilized single-cell RNA sequencing to examine immune cells from the CSF of SMA patients before and after Nusinersen treatment. CSF supernatants were also interrogated using a liquid chromatography / mass spectrometry proteomic based approach and a proteomic panel of pre-defined immunological mediators.

Results: Compared to control patients with non-inflammatory neurological diseases, the CSF of untreated SMA patients exhibited a significant expansion of NK cells and CD8+ T cells; with transcriptional signs of degranulation. Proteomics revealed a significant elevation of complement factors, C4a and C4b, in untreated SMA patients compared with the control- and the treated- groups. There was a trend towards reductions of the degranulated NK and CD8+ T cells as well as decrease of pro-inflammatory molecules under Nusinersen treatment.

Conclusions: Collectively, our findings hint towards activation of cytotoxic lymphocytes in neurodegenerative SMA potentially modulated by its established treatment.

Anwendung der Gold-Coast-Kriterien zur Diagnosestellung der Amyotrophen Lateralsklerose

Lars Hendrik Müschen¹, Susanne Petri¹, Sonja Körner¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zählt zu den häufigsten Motoneuronenerkrankungen und führt unheilbar innerhalb weniger Jahre zum Tode. Nach wie vor ist die Diagnosestellung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) im klinischen Alltag eine große Herausforderung. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Therapiestudien sollte die Diagnose zuverlässig, aber auch rasch gestellt werden können. Die bisherigen zur Verfügung stehenden Diagnosekriterien wie die revidierten El-Escorial-Kriterien (rEEK) und die Awaji-Kriterien sind primär für den Einsatz in der Forschung gedacht. Zum Teil werden sie auch in der klinischen Praxis eingesetzt, zeichnen sich allerdings durch eine hohe Komplexität und geringe Sensitivität aus. Im Jahr 2019 wurden die Gold-Coast-Kriterien zur Diagnosestellung der ALS vorgestellt, die eine deutliche Vereinfachung der bisherigen Kriterien darstellen und somit auch den Einsatz in der klinischen Praxis ermöglichen sollen.

Fragestellung: Lassen die Gold-Coast-Kriterien die Diagnosestellung einer ALS mit besserer Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu früheren Diagnosekriterien zu?



Methoden: In dieser retrospektiven Analyse werden 592 Patienten und Patientinnen untersucht, die zwischen 2014 und 2022 in der Medizinischen Hochschule Hannover zur Diagnostik einer Motoneuronerkrankung stationär aufgenommen wurden.

Ergebnisse: Anhand der vorliegenden klinischen und elektromyographischen Befunde bezogen auf die für die Diagnosekriterien relevanten Regionen (bulbär, cervical, thorakal, lumbosakral) werden die Patienten und Patientinnen in die jeweilige diagnostische Kategorie der jeweiligen Diagnosekriterien (rEEK, Awaji-Kriterien, Gold-Coast-Kriterien) eingeteilt. Dabei zeigt sich, dass unter Anwendung der Gold-Coast-Kriterien ein schlankeres Diagnostikprogramm und gleichzeitig eine frühzeitigere Diagnosestellung möglich ist.

Schlussfolgerungen: Mithilfe der Gold-Coast-Kriterien von 2019 lässt sich im Vergleich zu den bisherigen Diagnosekriterien deutlich früher im Krankheitsverlauf die Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose stellen. Aufgrund der Vereinfachung sind die Kriterien auch in der klinischen Praxis anwendbar. Zur besseren Einschätzung ihrer Spezifität und Trennschärfe von ALS-mimics sind jedoch weitere prospektive Untersuchungen erforderlich.

551

Risikofaktoren für das Auftreten und den Verlauf myasthener Krisen

Christopher Nelke^{1,2}, Frauke Stascheit^{3,4}, Niklas Huntemann¹, Carmen Eckert², Marc Pawlitzki^{1,5}, Christina B. Schroeter¹, Philipp Mergenthaler^{3,4,6}, Ercan Arat¹, Menekse Öztürk¹, Dirk Foell⁷, Stefanie Schreiber^{8,9,10}, Stefan Vielhaber^{8,9,10}, Asmae Gassa¹¹, Henning Stetefeld¹², Michael Schroeter¹², Benjamin Berger¹³, Andreas Totzeck⁶, Tim Hagenacker⁶, Sven G. Meuth¹, Andreas Meisel^{3,4,14,15}, Heinz Wiendl¹², Tobias Ruck^{1,2}

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

²Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University and University Hospital Münster, Münster, Deutschland;

³Charité — Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Neurology with Experimental Neurology, Berlin, Deutschland;

⁴Charité — Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland;

⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Münster, Münster, Deutschland;

⁶Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland;

⁷Department for Pediatric Rheumatology and Immunology, University of Münster, Münster, Deutschland;

⁸Department of Neurology, University of Magdeburg, Magdeburg, Deutschland;

⁹German Center for Neurodegenerative Diseases, Magdeburg, Deutschland;

¹⁰Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Deutschland;

¹¹Department of Cardiothoracic Surgery, University of Cologne and University Hospital Cologne, Köln, Deutschland;

¹²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, Köln, Deutschland;

¹³Clinic of Neurology and Neurophysiology, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Deutschland;

¹⁴Charité — Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Center for Stroke Research Berlin, Berlin, Deutschland;

¹⁵German Myasthenia Gravis Society, Bremen, Deutschland

Hintergrund: Myasthenia gravis ist eine autoimmune Erkrankung der neuromuskulären Endplatte, die charakterisiert ist durch eine Dysfunktion der post-synaptischen Membran. Trotz der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze gibt es noch immer eine Subgruppe therapierefraktärer Patienten und Patientinnen, die besonders häufig von einer krisenhafte Verschlechterung im Sinne einer myasthenen Krise betroffen ist. Die myasthene Krise wiederum ist verbunden mit einer signifikanten Letalität sowie in vielen Fällen mit einer bleibenden klinischen Behinderung.

Ziele: Ziel dieser Arbeit war daher die Identifizierung sowohl von Faktoren, die mit dem Auftreten myasthener Krisen assoziiert sind, als auch von solchen, die das klinische Outcome solcher Krisen signifikant beeinflussen.

Methoden: In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde das Auftreten von myasthenen Krisen in 815 Patienten und Patientinnen mit einer Myasthenia Gravis an acht deutschen Universitätskliniken im Zeitraum von 2000 bis 2021 untersucht. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 62,6 Monate. Ein multivariates Cox-Regressionsmodell mit der Beobachtungsdauer als Zeitvariable wurde für die Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten sowie den klinischen Verlauf der myasthenen Krise verwendet.

Ergebnisse: 217 (26,3 %) Patienten und Patientinnen zeigten während des Beobachtungszeitraums eine Verschlechterung der Erkrankung im Sinne einer myasthenen Krise. Als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten zeigte sich in unserer Analyse die Krankheitsschwere bei Diagnosestellung sowohl in Form des Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)-Scores (odds ratio (OR) 1,23, 95 % Konfidenzintervall (95 %KI) 1,14 bis 1,66, $p < 0.0001$), als auch der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klasse (OR 1,83, 95 %KI 1,65 bis 1,97, $p < 0.001$).

Weitere in unserer Analyse identifizierte Risikofaktoren waren das Vorliegen eines Thymoms (OR 3,71, 95 %KI 3,01 bis 4,41, $p < 0.0001$) sowie der Nachweis von Antikörpern gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) (OR 2,18, 95 %KI, 1,76 bis 2,59, $p < 0.05$).

In Bezug die Schwere der Krise zeigten sich insbesondere ein höheres Alter sowie eine höhere MGFA-Klasse vor der Krise als Risikofaktoren für einen aggravierten klinischen Verlauf. Weitere prognostisch ungünstige Faktoren waren eine infektiöse Ursache der Krise, eine hohe Anzahl an Komorbiditäten und eine reduzierte Vitalkapazität vor der myasthenen Krise.

Schlussfolgerungen: In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass insbesondere Patienten und Patientinnen mit erhöhter Krankheitsschwere sowie dem Nachweis von anti-MuSK-Antikörpern prädisponiert sind, eine myasthene Krise zu erleiden. Ein intensiviertes Monitoring dieser Patienten und Patientinnen sowie eine konsequente Prävention und adäquate Behandlung infektiöser Erkrankungen könnten daher helfen, das Auftreten und die klinischen Folgen myasthener Krisen zu begrenzen.

559

Oral cladribine is not effective in experimental autoimmune neuritis

Fabian Szepeanowski¹, Rebecca Dorothee Steubing¹, Anne K. Mausberg¹, Christoph Kleinschnitz¹, Mark Stettner¹

¹University Medicine Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland

Background: Cladribine, a chlorinated deoxyadenosine analogue, is an antiproliferative drug approved as treatment for multiple sclerosis. Despite some degree of uncertainty regarding its definitive mechanism of action, it is widely believed that the efficacy of cladribine in MS is achieved by suppression of proliferating lymphocyte populations, while cladribine may target B-lymphocytes to a notably greater extent than T-lymphocytes.

The question as to whether cladribine may show efficacy in inflammatory neuropathies has not yet been addressed in experimental models.

Aims: Therefore, we aimed to investigate the impact of cladribine treatment in the animal model of Guillain-Barré-Syndrome, the experimental autoimmune neuritis (EAN).

Methods: We induced active EAN by inoculation of myelin protein 2 peptide (P2₅₅₋₇₈) in female Lewis rats. Cladribine was administered at 1 mg/kg via daily oral gavage in a prophylactic regimen, starting in parallel to immunization with P2 peptide, until the end of the experiment at 28 days post-immunization. Analyses were based on clinical testing and hemogram profiles.

Results: Cladribine did not affect the course of disease, neither the onset nor during peak or remission phase. Hemogram profiles were largely unaffected by long-term treatment with cladribine, with only moderate impact on total lymphocyte counts.



Conclusions: Cladribine does not appear effective in EAN. Further investigation will be required to understand whether cladribine is ineffective only in this particular rat model of inflammatory neuropathy or whether it does not constitute a sufficient strategy in this primarily T-cell driven disease entity, possibly due a more pronounced impact on B-lymphocytes rather than T-lymphocyte populations.

560

Therapieansprechen von Patienten und Patientinnen mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie bei Neueinstellung mit intravenösen Immunglobulinen

Janna Margaretha Siemer¹, Stefan Gingele¹, Anna Christina Saporilla¹, Yunus Emre Güzeloglu¹, Lena Heitmann¹, Tabea Seeliger¹, Martin Hümmert¹, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Intravenöse Immunglobuline (IVIg) werden seit vielen Jahren als Erstlinientherapie zur Behandlung der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) eingesetzt. Die kostenaufwändigen und invasiven Umstände der Infusionstherapie machen es notwendig, nach Therapieinitiation sowie im Verlauf eine regelmäßige objektive Evaluierung der Wirksamkeit durchzuführen, um ein fehlendes oder unzureichendes Therapieansprechen frühzeitig zu identifizieren.

Ziele: Die objektive Erfassung des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens auf die Therapie mit IVIg bei Patienten und Patientinnen mit CIDP.

Fragestellung: Zu welchem Anteil sprechen Patienten und Patientinnen mit CIDP auf eine neuintiierte Therapie mit IVIg an und wie lässt sich das klinische Outcome objektiv erheben?

Methoden: 45 Patienten und Patientinnen mit CIDP wurden prospektiv ab Neueinstellung auf IVIg beobachtet. Zum Zeitpunkt der ersten IVIg Gabe sowie im Verlauf von 6 Monaten Therapiedauer erfolgte die Erhebung von verschiedenen klinischen Parametern, um den Erkrankungszustand und -progress der Patienten und Patientinnen umfassend zu erfassen. Zu den klinischen Variablen gehörten unter anderem der MRC (Medical Research Council) Sum Score (6 Muskelgruppen), der INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Score, die vigorimetrische Griffkraftmessung, der RODS (Rasch-built-Overall-Disability-Scale) Score sowie 25foot- und 100m- Gehstestungen.

Die Beurteilung von Therapieansprechen- bzw. versagen erfolgte basierend auf den Guidelines der European Academy of Neurology/ Peripheral Nerve Society. Die multimodal erfassten Parameter wurden in einem Ampel-Score integriert, um Patienten und Patientinnen in verschiedene Gruppen des Therapieansprechens einteilen zu können (Therapieversagen, Stabilität, Therapieansprechen).

Ergebnisse: 19 Patienten und Patientinnen (42 %) profitierten von der Therapie mit IVIg und zeigten Verbesserungen in den klinischen Scores, sodass sie der Gruppe „Therapieansprechen“ zugeordnet wurden. Die größte Anzahl an relevanten Verbesserungen trat in den Gehstestungen auf, hier steigerten sich 16 Patienten und Patientinnen (84 %).

Darüber hinaus zeigten zehn Patienten und Patientinnen (53 %) eine eindeutige Zunahme der Griffkraft in der Vigorimetrie und der MRC Sum Score stieg ebenfalls in zehn Fällen in relevantem Ausmaß. Gemäß INCAT Scores profitierten neun Patienten und Patientinnen dieser Gruppe (47 %) und der RODS spiegelte in fünf Fällen (26 %) eine relevante Verbesserung wider. Anhand des kombinierten Ampel-Scores wurden 18 Patienten und Patientinnen (40 %) identifiziert, die unveränderte/stabile klinische Befunde unter der Therapie mit IVIg aufwiesen.

Acht Patienten und Patientinnen (18 %) wurden der Gruppe des „Therapieversagens“ zugewiesen. In fünf Fällen (63 %) trat eine relevante Abnahme der Griffkraft in der Vigorimetrie auf. Der MRC Sum Score und RODS fielen in vier Fällen (50 %), der INCAT sank in drei Fällen (38 %) in bedeutsamem Ausmaß. Auch in dieser Gruppe dominierten die Gehstestungen mit Verschlechterungen in fünf Fällen (63 %).

Schlussfolgerungen: Ein großer Anteil von Patienten und Patientinnen mit CIDP zeigt unter der neu initiierten Therapie mit IVIg verbesserte klinische Befunde. Bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten und Patientinnen kommt es trotz der Immunglobulingabe zu einem Krankheitsprogress, sodass von einem Therapieversagen gesprochen werden kann. Insgesamt zeigen die Ergebnisse unserer Untersuchungen, dass es wichtig ist, das Therapieansprechen auf IVIg anhand multimodaler Scores zu objektivieren, um objektive und quantifizierbare Aussagen bezüglich der Wirksamkeit der Therapie treffen zu können.

579

Die quantitative Ganzkörper-Muskel-MRT bei Polymyositis mit mitochondrialer Pathologie (PM-Mito) im Vergleich zu anderen Unterformen Idiopathischer Inflammatorischer Myopathien

Alexander Mensch¹, Lea Zierer^{1,2}, Ilka Schneider³, Thomas Kendzierski¹, Kathleen Kleeberg¹, Leila Scholle¹, Stephan Zierz¹, Markus Otto¹, Gisela Stoltenburg-Didinger^{1,4}, Torsten Kraya³, Dietrich Stoevesandt², Steffen Naegel¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Universitätsmedizin Halle, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Universitätsmedizin Halle, Universitätsklinik für Radiologie, Halle (Saale), Deutschland; ³Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Zell- und Neurobiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Idiopathische Inflammatorische Myopathien (IIM) stellen eine heterogene Gruppe erworbener Autoimmunkrankheiten dar, die durch eine variierende Muskelschwäche und eine muskuläre Entzündungsreaktion charakterisiert sind. Zu den wichtigsten Krankheitsentitäten gehören die Dermatomyositis (DM), die sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM), die immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) und die Overlap-Myositis (OLM)/Antisynthetase-Syndrom (ASS). Inwieweit die Polymyositis (PM) als eigenständige Krankheitsentität betrachtet werden sollte, ist aktuell Gegenstand von Diskussionen. Neben diesen gut charakterisierten Formen existiert eine seltene Unterform der IIMs, die als Polymyositis mit mitochondrialer Pathologie (PM-Mito) bezeichnet wird. Einige Autoren gehen davon aus, dass es sich hierbei um eine Frühform der sIBM handelt. Rezente Arbeiten legen demgegenüber ein für die sIBM untypisches Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie nahe. Da sich hieraus praxisrelevante Konsequenzen ableiten, erscheint eine weitere Einordnung der PM-Mito notwendig. Die MRT der Muskulatur ist als wichtiges Element in der Diagnostik der IIM etabliert. In einer Reihe von Studien sind typische MRT-Befallsmuster für einzelne Formen der IIM beschrieben worden. Erkenntnisse bezüglich des Muskel-MRTs bei Patienten und Patientinnen mit PM-Mito existieren nicht.

Ziele: Das Ziel der Studie war die semiquantitative und quantitative Evaluation und der Vergleich von MRT-Befunden bei Patienten und Patientinnen mit inflammatorischer Myopathie mit besonderem Fokus auf die Befallsmuster bei PM-Mito.

Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob Patienten und Patientinnen mit PM-Mito eine spezifisches, von anderen IIMs differierendes MRT-Befallsmuster aufweisen. Insbesondere sollte betrachtet werden, ob sich typische Befunde der sIBM auch bei der PM-Mito ergeben.

Methoden: In einer retrospektiven Analyse wurden alle im neuromuskulären Zentrum Halle betreuten Patienten und Patientinnen mit der Diagnose einer IIM eingeschlossen, die eine Ganzkörper-Muskel-MRT erhalten hatten. Diese wurden entsprechend des klinischen Befundes und einer verblindeten histopathologischen Reevaluation einer IIM-Krankheitsentität zugeordnet. Das Befallsmuster der Muskeln im MRT wurde semiquantitativ (Fischer-Score) erfasst, zudem wurden intramuskuläre Ödeme registriert. Zur Quantifizierung des muskulären Fettanteils wurde eine 2-Punkt-Dixon-Methode in 11 prädefinierten Muskeln verwendet und mit gesunden Probanden und Probandinnen verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 41 Patienten und Patientinnen (7 PM-Mito, 11 sIBM, 11 PM/OLM, 12 IMNM) und 20 gesunde Kontrollprobanden und -Probandinnen analysiert. In allen IIM-Gruppen fanden sich fettig-degenerative Veränderungen der Muskulatur, wobei diese bei der sIBM deutlich stärker ausgeprägt waren und sich überwiegend auf die



untere Extremität (M. quadriceps femoris, M. gastrocnemius) beschränkten. Das typische Befallsmuster der sIBM konnte bei dem Großteil der Patienten und Patientinnen mit PM-Mito nicht nachvollzogen werden. In der quantitativen Beurteilung ergab sich in nahezu allen untersuchten Muskeln ein signifikant erhöhter muskulärer Fettanteil der sIBM-Gruppe im Vergleich zu den anderen IIMs. Zudem zeigte sich isoliert bei der sIBM ein innerhalb der individuellen Muskeln nach distal zunehmender Fettanteil. Während die intramuskulären Ödeme in der sIBM- und der PM-Mito-Gruppe auf die untere Extremität beschränkt waren, zeigten sich bei der IMNM und der PM/OLM relevante Ödeme auch in der glutealen und axialen Muskulatur sowie im Bereich des Schultergürtels.

Schlussfolgerungen: Die MRT-Befunde bei Patienten und Patientinnen mit PM-Mito unterschieden sich signifikant von der Gruppe der sIBM. Die von einigen Autoren diskutierte Einordnung der PM-Mito als Frühform der sIBM kann anhand der MRT-Befunde nicht belegt werden. Auch zu anderen Formen der IIM fanden sich Unterschiede variablen Ausmaßes. Die PM-Mito sollte demnach als eigenständige Unterform der IIM diskutiert werden.

593

Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): Re-Evaluation als Grundlage für eine deutschsprachige Normierung

Elisabeth Kasper¹, Annaliis Lehto¹, Lisa Meier¹, Anna Gesine Marie Temp², Andreas Hermann³, Johannes Prudlo¹

¹Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; ²Neurozentrum,

Berufsgenossenschaftliches Klinikum Hamburg, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion für Translationale Neurodegeneration "Albrecht Kossel", Rostock, Deutschland

Hintergrund: Der ECAS (Abrahams et al. 2014) ist ein etabliertes Screeningverfahren zur Erfassung kognitiver Fähigkeiten bei der ALS, insbesondere ALS-relevanter Funktionsbereiche, wie die exekutiven und sprachlichen Funktionen sowie die soziale Kognition. Die deutsche Fassung wurde an einer kleinen Stichprobe (N=80) validiert und normiert (Loose et al. 2016; Lule et al. 2015). Aus der klinischen Praxis ergeben sich Hinweise darauf, dass die spezifischen kognitiven Funktionen innerhalb einer Domäne und ihre Beeinträchtigungen weniger differenziert erfasst werden können als die globalen Kennwerte. Daraus ergeben sich Einschränkungen für die Interpretierbarkeit.

Ziele: Die Studie analysiert und validiert Untertests des ECAS (spezifische kognitive Leistungsbereiche) an einer ALS-Kohorte als Grundlage für eine geplante Normierung des ECAS einschließlich der einzelnen Subtests an einer großen, repräsentativen Stichprobe von Gesunden.

Methoden: An einer Stichprobe von 75 nicht-dementen ALS-Patienten und Patientinnen (Alter: 65±12 Jahre) wurden alle Subtests ALS-relevanter Domänen des ECAS (Sprache, Sprachfluss und Exekutivfunktionen einschließlich sozialer Kognition) unabhängig von ihrer aktuellen Zuordnung in ein Strukturgleichungsmodell integriert und eine explorative Hauptkomponentenanalyse durchgeführt.

Für „Sprache“ und „soziale Kognition“ wurden über den ECAS hinausgehende, zusätzliche, neuropsychologische Tests durchgeführt (Magdeburg Picture Naming-Test, Kaffee & Kuchen-Test; Faux Pas-Test & Face Recognition-Test), korreliert und zur Validierung herangezogen.

Ergebnisse: In der explorativen Hauptkomponentenanalyse (KMO=0.596, Bartlett-Test: $p < 0.001$, Kommunalität > 0.5) wurden drei Faktoren mit hohen Ladungen folgender Subtests identifiziert (1): Alternation, Sprachfluss mit offenen Regeln (S-Wörter), Arbeitsgedächtnis, Buchstabieren; (2) Alternation, Benennen, Sprachverständnis, Soziale Kognition; (3) Sprachfluss mit strikten Regeln (G-Wörter), Inhibition. Dies bedeutet, dass einzelne Untertests, über verschiedene Domänen hinweg latente Variablen erfassen. So kann an der Komponente (1) beispielsweise gezeigt werden, dass das Buchstabieren (Sprache) gleichermaßen auch Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis (Exekutivfunktionen) stellt.

Nur der ECAS Untertest Soziale Kognition und der Faux Pas-Test korrelieren signifikant (Spearman Rank: $r = 0.45$). Zwischen den sprachlichen Untertests des ECAS und den ausführlichen Verfahren ergeben sich keine signifikanten Korrelationen.

Diskussion/ Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen eine Überlappung spezifischer Funktionen innerhalb globaler Domänen des ECAS und unterstreichen die Notwendigkeit einer separaten Validierung und Normierung einzelner Untertests. Zudem ist eine Erweiterung der ECAS Untertests durch eine ausführlichere neuropsychologische Testdiagnostik einzelner ALS-spezifischer kognitiver Funktionen in die Analyse problemlos integrierbar und lohnend.

598

Targeting the neonatal FcReceptor is not beneficial in an animal model of chronic neuritis

Anne-Kathrin Mausberg¹, Fabian Szepanowski¹, Christoph Kleinschnitz¹, Mark Stettner¹

¹Uniklinik Essen, Neurologische Klinik, Essen, Deutschland

Background: Neonatal Fc Receptors (FcRn) are part of a recycling system increasing the turnover of IgG antibodies and extending IgG half-life in the circulation. In autoimmune disorders FcRn may represent a potential target to reduce the amount of disease-causing IgG autoantibodies. We investigated the therapeutic potential of an antibody targeting FcRn in the ICAM1-deficient NOD mouse, a model of chronic inflammatory neuropathy recapitulating the heterogenous treatment respond to IVIg as observed in patients.

Aims: To investigate the blockade of neonatal FcReceptors as treatment option in an animal model auf chronic neuritis.

Methods: ICAM1-deficient NOD mice were treated after onset of clinical signs of neuropathy twice a week with anti-FcRn antibody. Disease progression was compared to neuropathy mice treated with control IgG as negative control and with IVIg as positive control. Disease severity was monitored over a treatment period of 50 days and included grip strength measurements, a neuropathy specific disease score and assessment of ataxia and paresis score.

Results: In anti-FcRn antibody treated mice significantly lower IgG levels were detectable compared to controls. However, in contrast to IVIg receiving animals the treatment with anti-FcRn antibody did not reduce disease progression measured by clinical score and grip strength analysis. In line with that, infiltrating immune cell composition was not altered in the peripheral nerve of anti-FcRn antibody treated mice compared to controls.

Conclusions: These findings suggest that reduction of IgG levels by targeting the FcRn recycling system does not mitigate peripheral nerve inflammation in the chronic inflammatory neuropathies model of ICAM1-deficient NOD mice. These finding are contradicting to the convincing human clinical results. One reason may be that the IgG level reduction is not strong enough to deplete detrimental autoantibodies or that discrepancy is caused by the differing role of IgG levels and B cells in mouse and human chronic inflammatory neuropathy.



603

Nekrotisierende Myopathie nach Sars-CoV 2 Impfung

Susanne Hirsch¹, Ilka Schneider¹, Gisela Stoltenburg-Didinger^{2,3}, Alexander Mensch², Torsten Kraya¹

¹Sankt Georg Klinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Halle, Halle/Saale, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Eine nekrotisierende Myopathie kann durch vielfältige Ursachen ausgelöst werden: Dazu gehören Muskelexposition gegenüber Noxen wie Alkohol oder anderen Drogen, eine zugrundeliegende Tumorerkrankung oder die Einnahme myotoxischer Medikamente, insbesondere Statine. Auch nach Impfungen wurden Myositiden in der Literatur beschrieben. Für die Immunisierung gegen das Sars-CoV2-Virus sind in den letzten 2 Jahren vielfache Begleiterscheinungen beschrieben worden. Wir berichten hier über eine nekrotisierende Myopathie, die sich im Rahmen einer Sars-CoV-2-Impfung entwickelte.

Kasuistik: Die notfallmäßige Vorstellung einer 78jährigen Patientin erfolgte aufgrund eines allgemeinen Schwächegefühls, generalisierten Myalgien und Schwierigkeiten beim Laufen und Problemen beim Ankleiden durch eine eingeschränkte Armhebung. Die Symptomatik begann 2 Tage nach der Booster-Impfung mit dem RNA-Impfstoff Spikevax® (Vaccine Moderna) gegen COVID-19. Die Erste Impfung war im Juni 2021 mit Janssen® von Johnson & Johnson. Eine Muskelerkrankung war weder bei der Patientin noch in der Familie bekannt. Klinisch zeigten sich symmetrische, proximal betonte Paresen mit Kraftgrad 3/5 der Arme, Kraftgrad 2/5 der Beine. Die Gesichtsmuskulatur oder axiale Muskeln waren nicht betroffen, ebenso bestand keine Dysphagie.

Paraklinisch imponierten eine deutliche Erhöhung der Kreatinkinase von maximal 552 $\mu\text{mol/l}^*\text{s}$ (Normbereich < 2,85 $\mu\text{mol/l}^*\text{s}$) und von Myoglobin von maximal 22100 $\mu\text{g/l}$ (Normbereich < 51 $\mu\text{g/l}$). Myositis-spezifische oder Myositis-assoziierte Autoantikörper wurden nicht nachgewiesen. Elektrophysiologisch ergab sich im EMG am M. deltoideus ein myositisches Muster. Die Kernspintomographie der Oberschenkelmuskulatur zeigte seitensymmetrische Ödeme (Mm. adductor brevis et pectineus, ischiokrurale Muskulatur, Mm. semimembranosus et semitendinosus, M. biceps femoris, M. gracilis sowie M. rectus femoris) und eine teils fettige Degeneration (M. vastus lateralis rechts) im Sinne einer fortgeschrittenen Myositis. Es erfolgte eine Muskelbiopsie aus dem M. deltoideus links, in der sich zahlreiche Nekrosen unterschiedlichen Alters und einige Regeneratfasern darstellten. Es fand sich jedoch keine Hochregulation von MHC-I- Oberflächennmolekülen. Zusammenfassend wurde die Diagnose einer nekrotisierenden Myopathie gestellt.

Wir begannen unter der Annahme einer postvazinalen Rhabdomyolyse in Analogie zu einer bereits bestehenden Fallbeschreibung eine Therapie mit Methylprednisolon 1000mg für 3 Tage i.v. und deeskalierten die Glucocortikoidtherapie auf Prednisolon gewichtsadaptiert (1 mg/kg/Kg) mit einem Ausschleichen über 6 Wochen.

Schlussfolgerung: Dieser Fallbericht erweitert das Spektrum an Auslösern einer nekrotisierenden Myopathie. Eine Muskelerkrankung muss bei Patienten mit anhaltenden Myalgien und/oder Muskelschwäche nach Covid-Impfung in Betracht gezogen werden. Eine Kortisontherapie scheint für diese Erkrankung wirksam zu sein.

Veränderungen der Durchblutung – Nicht nur ein ZNS-Problem

Johann Jende¹, Christoph Mooshage¹, Zoltan Kender², Stefan Kopf², Lukas Schimpfle², Sabine Heiland¹, Martin Bendszus¹, Felix Tobias Kurz¹

¹Universitätsklinik Heidelberg, Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland; ²Universitätsklinik Heidelberg, Innere Medizin 1, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Die Ergebnisse klinischer und histologischer Studien legen nahe, dass Störungen der kapillären Durchblutung eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Polyneuropathien spielen. Eine funktionelle Untersuchung der Kapillaren peripherer Nerven am Patienten und Patientinnen zur Überprüfung des Einflusses der kapillären Volumenfraktion und Permeabilität auf die klinische Symptomatik ist aber bisher nicht möglich.

Ziele: Das Ziel der vorgestellten Studie war die Untersuchung der kapillären Permeabilität peripherer Nerven bei Patienten und Patientinnen mit und ohne Polyneuropathie bei Typ 2 Diabetes (T2D) mittels dynamischer Kontrastmittelverstärkter MR-Neurographie (DCE-MRN). Hierdurch sollten potentielle Gruppenunterschiede und Korrelationen mit klinischen Parametern aufgezeigt werden.

Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob ein Unterschied der kapillären Permeabilität peripherer Nerven zwischen T2D Patienten und Patientinnen mit und ohne diabetische Polyneuropathie (DPN) besteht. Weiter sollte untersucht werden, ob die Permeabilität Assoziationen mit demographischen, klinischen und elektrophysiologischen Parametern zeigt.

Methoden: 65 T2D-Patienten und -Patientinnen (35/30 mit/ohne DPN) und 10 Kontrollen, die für Alter und Body-Mass-Index (BMI) abgeglichen waren, wurden mittels DCE-MRN des distalen Nervus ischiadicus unter Verwendung einer T1-gewichteten Sequenz untersucht. Die kapilläre Permeabilität (K^{trans}), die Plasmavolumenfraktion (v_p) und die extravasculäre extrazelluläre Volumenfraktion (v_e) wurden nach dem erweiterten Tofts-Modell berechnet und anschließend mit klinischen Daten korreliert.

Ergebnisse: K^{trans} und v_e waren bei T2D-Patienten und -Patientinnen mit DPN niedriger als bei T2D Patienten und -Patientinnen ohne DPN ($0,037\text{min}^{-1} \pm 0,010$ vs. $0,046\text{min}^{-1} \pm 0,014$; $p=0,011$ und $2,35\% \pm 3,87$ vs. $5,11\% \pm 5,53$; $p=0,003$). Für v_p konnte kein solcher Unterschied nachgewiesen werden ($4,62\% \pm 0,82$ vs. $4,55 \pm 0,65$; $p>0,999$). Bei Personen mit T2D korrelierte K^{trans} positiv mit der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus tibialis ($r=0,42$; 95 % KI = 0,18 bis 0,61), des Nervus peroneus ($r=0,50$; 95 % KI = 0,29 bis 0,67) und des Nervus suralis und ($r=0,44$; 95 % KI = 0,19 bis 0,63).

Weiter bestand eine Korrelation mit dem motorischen Summenaktionspotential des Nervus tibialis und des Nervus peroneus ($r=0,27$; 95 % KI = 0,01 bis 0,49 und $r=0,32$; 95 % KI = 0,07 bis 0,53) und mit dem BMI ($r=0,47$; 95 % KI = 0,25 bis 0,64). K^{trans} zeigte Korrelationen mit dem Neuropathy Disability Score ($r=-0,40$; 95 % KI = -0,60 bis -0,16) und dem Alter ($r=-0,51$; 95 % KI = -0,67 bis -0,31). Für v_p ergaben sich keine vergleichbaren Korrelationen.

Schlussfolgerungen: Die Studie konnte zeigen, dass die mittels DCE-MRN gemessene kapilläre Permeabilität peripherer Nerven bei Patienten und Patientinnen mit DPN niedriger ist als bei Patienten und Patientinnen ohne T2D DPN. Weiter konnte ein Zusammenhang der kapillären Permeabilität, nicht aber der kapillären Volumenfraktion mit Alter und BMI sowie klinischen und elektrophysiologischen Parametern gezeigt werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Abnahme der mikrovaskulären Permeabilität, aber nicht des Plasmavolumens, zu neuropathischen Schäden führen kann.



655

Erwartungen und Nutzererfahrungen mit einem Roboterarm bei Menschen mit ALS: eine multizentrische Beobachtungsstudie

André Maier¹, Susanne Spittel^{1,2}, Ute Weyen³, Torsten Grehl⁴, Patrick Weydt⁵, Robert Steinbach⁶, Susanne Petri⁷, Petra Baum⁸, Moritz Metelmann⁸, Elena Schlapakow⁹, Dagmar Kettemann¹, Jenny Norden¹, Annekathrin Rodiger⁶, Benjamin Ilse⁸, Maren Freigang¹⁰, René Günther¹⁰, Julian Grosskreutz¹¹, Yasemin Koc¹, Bertram Walter¹, Christoph Münch^{1,2}, Thomas Meyer^{1,3}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; ³Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Neurologische Klinik und Poliklinik, Bochum, Deutschland; ⁴Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid, Ambulanz für Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und andere Motoneuronenerkrankungen, Essen, Deutschland; ⁵UKB Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Motoneuronenerkrankungen und choreatische Bewegungsstörungen des ZSEB, Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, Bonn, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Jena, Neuromuskuläre und Motoneuron Ambulanz, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ⁷Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Spezialambulanz und Arbeitsgruppe für Motoneuronenerkrankungen, Dresden, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Präzisionsneurologie, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Menschen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) erfahren zum großen Teil fortschreitende Armparesen. Infolgedessen kann die Patientenautonomie durch die Einschränkung manueller Funktionen erheblich beeinträchtigt sein. Hierfür stehen seit einigen Jahren robotische Assistenzsysteme als medizinische Hilfsmittel zur Verfügung. Sie sind konzipiert, um reduzierte motorische Funktionen der Hände und Arme im Hinblick auf das Greifen und Hantieren zu kompensieren.

Ziele: Diese Studie analysiert die Erwartungen an die Versorgung mit einem Roboterarm von Menschen mit ALS, bei denen die ärztliche Indikation für eine Versorgung gestellt wurde. Zudem werden Personen, bei denen die Versorgung erfolgt ist, zu ihrer Nutzererfahrung befragt.

Methoden: An 13 ALS-Zentren in Deutschland wurde über einen Zeitraum von 24 Monaten eine prospektive Kohortenstudie durchgeführt. Folgende Einschlusskriterien waren definiert: 1) ALS, 2) Indikation Roboterarm, 3) Einwilligung in Versorgungscoordination über Ambulanzpartner-Versorgungsplattform. Hierbei erfolgte eine ärztliche Indikationsstellung und anschließend die Koordination der Versorgung mit einem Roboterarm über die Ambulanzpartner-Versorgungsplattform. Die Untersuchung der Kohorte erfolgte zu zwei Zeitpunkten:

1. Nach Indikation der Versorgung, aber vor Bereitstellung des Hilfsmittels (Erwartung),
2. Nach erfolgter Versorgung (Therapieerfahrung).

Das Funktionsdefizit wurde durch die ALS-Funktionsskala (ALS-FRS-EX, 60 mögliche Punkte) erhoben. Mittels verschiedener Fragebogen-basierter patient-reported outcome measures (PROM) wurde die Erwartung an einen Roboterarm vor der Versorgung erfasst. Der Versorgungsprozess wurde dokumentiert und nach erfolgreicher Versorgung die Nutzererfahrung ermittelt.

Ergebnisse: 85 Patienten und Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen. 80 % der Patienten und Patientinnen (n = 68) zeigten hochgradige, 14 % (n = 12) mittelgradige Einschränkungen der oberen Extremitäten. Alle 85 Patienten und Patientinnen wurden zur Therapieerwartung befragt. Bei 32 Patienten und Patientinnen (38 %) kam es zu einer Versorgung mit einem Roboter-Arm. Daten zur Nutzererfahrung konnten von 14 von 32 Teilnehmern (44 % der versorgten Patienten und Patientinnen) erfasst werden. Dem Hilfsmittel wurde insgesamt eine hohe individuelle Relevanz beigegeben (n=77/81, 95 %). Die Mehrheit der Teilnehmer (89 %) beabsichtigte, den Roboterarm für die Handhabung von Gegenständen, die Körperpflege, das Drücken von Tasten, das Reichen von Getränken und das Öffnen von Schränken

und Türen zu verwenden. Zur Anwendung kam der Roboterarm bei: der Handhabung von Gegenständen (79 %), dem Reichen von Getränken (79 %), der Körperpflege (71 %), dem Drücken von Tasten (71 %), der Handhabung von Speisen (64 %) und dem Öffnen von Türen (64 %). Insgesamt wurde der Nutzen, die Sicherheit und die Zufriedenheit in Bezug auf den Roboterarm positiv bewertet.

Schlussfolgerungen: Es existiert ein relevanter Bedarf der Roboterarm-Versorgung bei Menschen mit ALS. Die Teilnehmer erwarteten den Einsatz des Roboterarms insbesondere im Bereich alltäglicher Aktivitäten.

Bei Patienten und Patientinnen, die tatsächlich eine Versorgung erhalten haben, entsprach die Erfahrung der vorherigen Erwartung und ergab ein hohes Maß an Zufriedenheit mit dem Hilfsmittel. Die zunehmende Verfügbarkeit und Sensibilisierung für robotische Assistenzsysteme hat das Potential, die Unabhängigkeit von Menschen mit ALS fördern.

662

Shear-Wave-Elastographie als objektiver Marker der Muskelkraft bei neuromuskulären Erkrankungen?

Benedict Kleiser¹, Manuela Zimmer², Filiz Ates², Justus Marquetand^{1,3,4}

¹Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²Institut für Statik und Dynamik der Luft- und Raumfahrtkonstruktionen, Universität Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ³Abteilung Neuronale Dynamik und Magnetenzephalographie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁴MEG Zentrum, Universität Stuttgart, Tübingen, Deutschland

Hintergrund und Ziel: Paresen sind ein häufiges Symptom bei neurologischen Erkrankungen. Jedoch ist deren Quantifizierung im Rahmen einer klinisch-neurologischen Untersuchung mittels Kraftgraden weder für feine Kraftunterschiede differenziert genug, noch ausreichend reliabel, um leichte Veränderungen der Kraft im Verlauf einer Erkrankung ausreichend sicher zu objektivieren. Eine Lösung wären Kraftmesser (Vigrometer), jedoch besteht kein universeller Kraftmesser für sämtliche Muskeln des Körpers, sondern es bedarf einer Vielzahl verschiedenster Konstruktionen, was für den klinischen Alltag unpraktikabel ist.

Eine Lösung könnte die ultraschallbasierte Shear-Wave-Elastographie (SWE) sein: Diese relativ junge Methode kann die Steifigkeit eines Gewebes über die Messung der Scherwellengeschwindigkeit (engl. Shear wave velocity, kurz: SWV) quantifizieren. Da Muskelkraft durch eine Anspannung des Muskels entsteht, könnte eben jene Anspannung und damit indirekt die Muskelkraft mittels SWE quantifiziert werden.

Es ist offen, ob diese Hypothese sowohl bei Gesunden oder auch bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen zutrifft. Als Modellerkrankungen wurden einerseits generalisierte Myasthenie (GM) für eine gestörte neuromuskuläre Erregbarkeit und andererseits fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) für eine dystrophe Erkrankung betrachtet.

Fragestellung:

1. Kraft \approx SWE?
2. Besteht ein Unterschied der Kraft und/oder SWE zwischen verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen und gesunden Probanden?

Methoden: Die Messungen wurden bei 8 Patienten mit generalisierter Myasthenie (4 jüngere und 4 ältere), 4 ältere Patienten mit FSHD und 18 gesunden Kontrollen (GK) (14 jüngere und 4 ältere) an einem Krafthebel zur Messung der am Ellenbogen resultierenden Kraft des M. biceps brachii bei Flexion in fünf Positionen (60°, 90°, 120°, 150°, 180°) durchgeführt (siehe Abbildung 1).

Die Messung der SWV mittels Ultraschallsonde erfolgte längs des Muskelfaserverlaufs mittig am M. biceps brachii in Ruhe (passiv), unter maximaler freiwilliger Kontraktion (engl. maximum voluntary contraction, kurz: MVC), sowie bei 50% der MVC unter Visualisierung der Kraft (als Feedback für die Probanden).



Ergebnisse: Die maximal gemessene Kraft (bei MVC) ist in der Gruppe alter Patienten mit GM im Vergleich zu den anderen Gruppen vermindert ($p < 0.05$). Die reduzierte Kraftproduktion der älteren GM Patienten gegenüber den anderen Gruppen zeigt sich auch in der SWV bei submaximaler isometrischer Kontraktion (50% der MVC, $p < 0.05$). Unabhängig der Gruppen hat die Gelenkstellung einen signifikanten Einfluss auf die SWV ($p < 0.05$, siehe Abbildung 2).

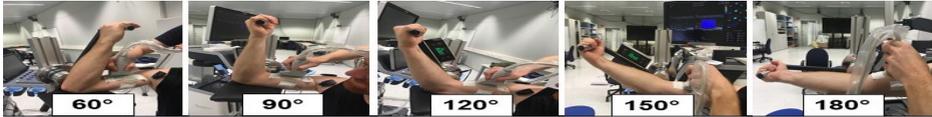


Abbildung 1: Messaufbau mit den verschiedenen Stellungen (60°, 90°, 120°, 150°, 180°) zur Messung der Kraft sowie der Scherwellengeschwindigkeit (engl. Shear wave velocity, kurz: SWV).

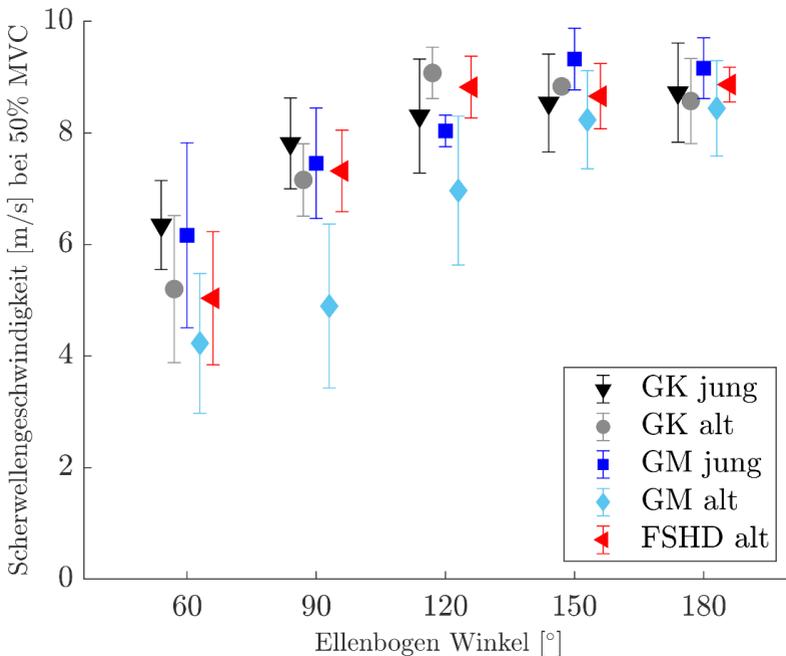


Abbildung 2: Stellung im Ellenbogen aufgetragen gegen die Scherwellengeschwindigkeit bei 50% der maximalen freiwilligen Kontraktion in den einzelnen untersuchten Gruppen.

Schlussfolgerungen: Unabhängig der Genese (GM und FSHD) einer Parese zeigte sich bei der Gruppe mit verminderter Kraftproduktion auch eine verminderte SWV. Somit zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen SWV und Kraft, was detailliert im Rahmen des Posters weiter erläutert wird. Die Gelenkstellung und somit die Streckung des Muskels spielt dabei eine Rolle und sollte somit im klinischen Alltag berücksichtigt werden. Damit ist ein erster Versuch erfolgreich, die mechanischen Eigenschaften des Muskels bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nicht-invasiv mittels Ultraschall-Elastographie zu erfassen.

Characterization of muscle cell cultures from patients with Duchenne muscular dystrophy

Summer Hofmann¹, Matthias Schmidt¹, Heiko Lorenz², Konstantinos Tsaknakis², Jens Schmidt^{1,3}, Anna Hell², Jana Zschüntzsch¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Göttingen, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland

Introduction: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is caused by a mutation in the dystrophin gene, which is localized on the Xp21 locus and affects approximately 1/3500 male birth with a progressive skeletal muscle wasting, heart and diaphragm dysfunctions leading to premature death. The dystrophin protein deficiency disrupts the dystrophin-associated protein complex resulting in recurring cycles of myofiber de- and regeneration and myoinflammation. Many novel cellular and molecular approaches aimed to restore the missing dystrophin expression in DMD muscle but the standard treatment remain glucocorticosteroids. In order to understand the pathomechanisms involved in DMD, several animal and in vitro models are available, the latter evolving towards the utilization of disease-specific pluripotent stem cells (PSCs).

Aim: The aim of the study was to 1) generate primary human DMD myotubes, 2) to identify determinants of muscle cell growth from DMD skeletal muscle samples and 3) to assess basic myotube characteristics.

Methods: Muscle samples from 34 DMD and controls of different ages were obtained during spine surgery. Muscle cell progenitors were grown according to a standard protocol for primary muscle cell cultures. After 21 days, myoblasts were labeled with anti-CD56, followed by magnetic bead-labeled secondary antibodies and subsequently separated by magnets. Myoblasts were grown and after reaching 80-90 % cell confluence differentiated into mature myotubes by switching to a low-serum media, for further experiments. Relevant inflammatory and muscle-specific markers were assessed by quantitative RT-PCR, immunolabelling and ELISA at different timepoints.

Results: 8 of 34 DMD cell cultures were positive for the muscle marker desmin (DMD+). The median age of the patients at the time of surgery was 14.9 years in DMD+ and 15.65 in the desmin negative (DMD-) group. The median body mass index showed no significant differences between both groups (22.3 in DMD+ and 24.0 in DMD-). 26 DMD patients received GS and 7 did not. 5 DMD patients received ataluren of which 3 belong to the DMD+ group. The DMD mutations were characterized in 91.2 % of the cases (6.3 % deletions, 32.3 % point mutations and 6.5 % duplications). Further genetic, clinical and medical data will be presented.

The DMD myoblasts were fewer and smaller and the myotube alignment was restricted or failed to polarize to the same degree in comparison to controls. qPCR revealed a lower expression of muscle-specific structure proteins and a relevant basal expression of IL-6 in DMD cells. No basal secretion of cyto- or chemokines was detected in ELISA for DMD and controls.

Conclusion: We demonstrate that the overall in vitro success rate of primary DMD muscle cell cultures is low, which can be explained by the underlying genetic defect. In addition, DMD myotubes show altered inflammatory mediators; lower levels of muscle specific markers, and an impaired muscle differentiation and assembly in comparison to non-myopathic muscles cells. Primary muscle cell cultures will continue to play a relevant role for studying DMD pathomechanisms such as satellite cell exhaustion or inherent myoinflammation and will be useful for exploring new treatment approaches.



708

Statistischer Vergleich der histologischen Auswertung zwischen minimalinvasiver Zangenbiopsie und offener Muskelbiopsie

Thomas Kendzierski¹, Torsten Kraya², Ilka Schneider², Matthias Lieber³, Alexander Mensch¹, Steffen Nägel¹, Leila Scholle¹, Kathleen Kleeberg¹, Giesela Stoltenburg-Didinger⁴, Markus Otto¹, Stephan Zierz¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik f. Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Leipzig, Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik f. Neurologie, Leipzig, Deutschland; ³Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik f. Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Halle (Saale), Deutschland; ⁴Charité Berlin, Institut für Zell- und Neurobiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Der Stellenwert der Muskelbiopsie in der Differentialdiagnostik von Muskelerkrankungen ist weiterhin hoch. Es können dazu verschiedene Entnahmeverfahren zur Probengewinnung eingesetzt werden, wobei jedoch bislang unklar ist, welche Technik die besten Ergebnisse erbringt.

Ziele: Zielstellung der aktuellen Studie war es in diesem Zusammenhang der Frage nachzugehen, inwieweit die histologischen Befunde einer minimalinvasiven Zangenbiopsie gegenüber der konventionellen offenen Muskelbiopsie vergleichbar sind.

Methoden: Es erfolgte daher eine prospektive Untersuchung der beiden Entnahmeverfahren bei 33 Patienten und Patientinnen, bei denen im Rahmen der weiterführenden Diagnostik die Indikation zur einer Muskelbiopsie gestellt wurde. Dabei wurde Muskelmaterial sowohl mittels Zangenbiopsie via Conchotomie-Zange als auch mittels offener, konventioneller Biopsie in einer Sitzung entnommen. Anschließend erfolgten die verblindete, standardisierte histologische Beurteilung der Biopsie nach definierten Kriterien durch zwei Begutachter sowie die statistische Auswertung mittels t-Test und Bestimmung des Cohens-Kappa-Maß.

Ergebnisse: Betrachtet man sowohl die Messergebnisse der Faserdurchmesser in HE-Färbungen bei beiden Methoden als auch die Ergebnisse der spezifischen Befunde bei weiteren histologischen Anfärbungen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren.

Schlussfolgerungen: Die Zangenbiopsie stellt eine gute Alternative zur offenen Muskelbiopsie dar. Es zeigt sich eine sehr hohe diagnostische Vergleichbarkeit beider Verfahren. Wir postulieren, dass zu Verlaufsbeurteilungen oder im Rahmen einer ambulanten Diagnostik der Einsatz der Zangenbiopsie zukünftig in Erwägung gezogen werden kann. Ausblickend sollte das Ergebnis an einer größeren Kohorte überprüft werden.

Decoding cell type-specific reactivity in inclusion body myositis

Sven Wischnewski¹, Chiseko Ikenaga², Anna Kocharyan¹, Thomas Thäwel¹, Amel Zulji¹, Hans-Werner Rausch¹, Celia Lerma Martin¹, Dunja Mrdjen³, David Brenner¹, Lukas Bunse^{1,4}, Chin Leng Tan⁴, Leonie Thomas¹, Michael Kutza¹, Tim Trobisch¹, Corinna Preusse⁵, Nicole Reed², Harald D von Pein⁶, Angela Rosenbohm⁷, Albert Ludolph^{7,8}, Ahmet Höke^{2,9}, Michael Platten^{1,4,10}, Sean C Bendall³, Jochen H Weishaupt¹, Clemens J Sommer⁶, Werner Stenzel⁵, Thomas E Lloyd^{2,9}, Lucas Schirmer^{1,10}

¹Department of Neurology, Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN), Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Deutschland; ²Department of Neurology, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, United States; ³Department of Pathology, School of Medicine, Stanford University, Palo Alto, CA, United States; ⁴DKTK Clinical Cooperation Unit Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology, German Cancer Research Center (DKFZ), Mannheim, Deutschland; ⁵Department of Neuropathology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland; ⁶Institute for Neuropathology, University Medical Center, University of Mainz, Mainz, Deutschland; ⁷Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Deutschland; ⁸Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Ulm, Deutschland; ⁹Solomon H. Snyder Department of Neuroscience, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, United States; ¹⁰Interdisciplinary Center for Neurosciences (IZN), Heidelberg University, Heidelberg, Deutschland

Background: Inclusion body myositis is a chronic, treatment-refractory and slowly progressing inflammatory muscle disease. The unknown molecular and cell type-specific disease mechanisms prevent the development of targeted precision therapies to halt progression and limit inflammation.

Aims: To identify and investigate damage-specific pathways and reactive transcriptomic cell type signatures in inclusion body myositis relative to immune-mediated necrotizing myopathy and control muscles.

Methods: We utilized bulk tissue RNA-seq and single-nucleus as well as spatial RNA-sequencing techniques in combination with multiplex *in situ* RNA and protein tissue mapping.

Results: By cell type-specific sequencing and spatial validation strategies, we could decode the wide diversity of innate and adaptive immune cell subtypes and disentangle homeostatic and reactive muscle cell subtypes according to their fiber type specificity. Further, we were able to generate transcriptomic damage trajectories of reactive muscle fibers relative to the surrounding inflammatory infiltrate and tissue microenvironment. Specifically, we found that type II fibers showed a high level of vulnerability and followed distinct damage trajectories linked to specific cell stress and denervation pathways.

Conclusion: Single-cell and spatial sequencing tools in combination with multiplex imaging assays are highly suitable to decode the full breadth of cell type diversity in inclusion body myositis. These techniques help identify so far unknown dysregulated damage pathways and pave the way toward cell type-specific targeted therapeutic interventions.



730

Efficacy and safety of zilucoplan in patients with myasthenia gravis: Phase 3 study results

Babak Boroojerdi¹, Maria Da Silva Leite², Angela Genge³, Yessar Hussain⁴, Henry Kaminski⁵, Renato Mantegazza⁶, Tuan Vu⁷, Melissa Brock⁸, Mark Vanderkelen⁹, Guillemette de la Borderie¹⁰, Petra Duda¹¹, Kimiaki Utsugisawa¹², James Howard¹³

¹UCB Pharma, Monheim, Deutschland; ²University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ³The Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada; ⁴The University of Texas at Austin, Austin, United States; ⁵George Washington University, Washington DC, United States; ⁶Fondazione Istituto Neurologico, Milan, Italy; ⁷University of South Florida, Tampa, United States; ⁸UCB Pharma, Raleigh, United States; ⁹UCB Pharma, Braine l'Alleud, Belgium; ¹⁰UCB Pharma, Brussels, Belgium; ¹¹UCB Pharma, Cambridge, United States; ¹²Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan; ¹³The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, United States

Objective: RAISE (NCT04115293) was a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled Phase 3 clinical study to confirm the efficacy, safety, and tolerability of zilucoplan (ZLP) in patients with acetylcholine receptor autoantibody-positive (AChR Ab+) generalized myasthenia gravis (gMG).

Methods: Participants (MGFA Class II-IV, AChR Ab+, gMG, ≥ 18 years, MG-ADL score ≥ 6 , QMG score ≥ 12) were randomized 1:1 to daily subcutaneous (SC) doses of ZLP 0.3mg/kg or matched placebo for 12 weeks. After the first visit, participants self-injected blinded SC doses. The primary efficacy endpoint was the change from baseline (CFB) at Week 12 in MG-ADL score (Mixed Model for Repeated Measures).

Results: Overall, 174 participants were randomised to ZLP 0.3mg/kg (n=86) or placebo (n=88). At Week 12, least squares mean (LSM) CFB in MG-ADL was significantly improved ($p < 0.001$) with ZLP vs placebo (-4.42 [SE 0.45] vs -2.30 [SE 0.44], respectively; LSM difference vs placebo -2.12 [95 % CI -3.26, -0.97]). LSM CFB also improved for QMG (-6.30 vs -3.23, $p < 0.001$), MGC (-8.62 vs -5.42, $p = 0.0023$) scores and MG QoL 15-item revised scale (-5.66 vs -3.16, $p = 0.0122$) (ZLP vs placebo, respectively). The most common treatment emergent adverse events (TEAEs) were injection site bruising (16.3 % and 9.1 % for ZLP and placebo) and headache (15.1 % and 15.9 %); 4.7 % and 2.3 % of patients discontinued treatment due to TEAEs.

Conclusions: Zilucoplan clinically and statistically significantly improved key MG-specific outcomes compared to placebo and was generally well-tolerated with no major safety findings. Study funded by UCB Pharma.

Sensitivität und Spezifität der EULAR/ACR-Klassifizierungskriterien für Myositis in einer Kohorte von neuromuskulären Patienten in Göttingen

Stefanie Glaubit¹, Kanan Hasanov², Rachel Zeng¹, Sabrina Zechel³, Dörthe Malzahn⁴, Husam Shaqalaih¹, Silke Pauli⁵, Cornelia Seitz⁶, Peter Korsten⁷, Jens Schmidt^{1,2,8}

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Immanuel Klinik Rüdersdorf, Hochschulklinik für Neurologie und Schmerztherapie, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; ⁴mzBiostatistics, Göttingen, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Humangenetik, Göttingen, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Göttingen, Deutschland; ⁷Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland; ⁸Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die EULAR/ACR-Kriterien für die Klassifizierung idiopathischer inflammatorischer Myopathien (IIM) wurden 2017 in internationaler und multidisziplinärer Zusammenarbeit entwickelt, um die Diagnosestellung von IIM zu verbessern. Anhand der Kriterien können Myositis-Verdachtsfälle in „definitiv“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ sowie in die Subtypen Dermatomyositis (DM), juvenile Myositis (JM), Polymyositis (PM) und Einschlusskörpermyositis (IBM) eingeteilt werden.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für Myositis mit „real world“ Daten einer monozentrischen Kohorte von Myositis-Patienten und -Patientinnen an der Universitätsmedizin Göttingen auf ihre Sensitivität und Spezifität zu prüfen.

Fragstellung: Wie hoch sind die Sensitivität und Spezifität der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für Myositis und welches sind mögliche Fallstricke in der Anwendung?

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden 354 Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären Erkrankungen, die an der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden, eingeschlossen. Die Sensitivität der Klassifizierungskriterien wurden bei 270 Myositis-Patienten und -Patientinnen mit einer gesicherten Diagnose einer PM, DM, IBM, (immunvermittelten) nekrotisierenden Myopathie (NM) oder undifferenzierten Myositis (UM) getestet. Zur Prüfung der Spezifität wurden 84 Patienten und Patientinnen mit einer genetisch gesicherten hereditären Myopathie in die Studie eingeschlossen. Die erforderlichen klinischen Informationen wurden aus den Patientenakten erhoben. Die Kohorte der Myositis-Patienten und -Patientinnen wurde auch dazu verwendet, die ACR/EULAR-Kriterien mit anderen etablierten Myositis-Klassifikationen zu vergleichen, darunter die von Rose, Amato, Dalakas, Targoff, Troyanov und Hoogendijk.

Ergebnisse: In der Myositis-Kohorte zeigten die EULAR/ACR-Klassifizierungskriterien eine hohe Sensitivität für die Diagnose von DM (90,9 %), PM (89,7 %) und IBM (85,7 %). Patienten und Patientinnen mit NM wurden hauptsächlich als PM klassifiziert (88,9 %) und undifferenzierte Myositis-Syndrome wurden ebenfalls überwiegend als PM klassifiziert (63,6 %). Von den 84 Patienten und Patientinnen mit bestätigter hereditärer Myopathie wurden 29 % der Patienten und Patientinnen mit Myotoner Dystrophie Typ 1, 48 % der Patienten und Patientinnen mit Myotoner Dystrophie Typ 2, 28 % der Patienten und Patientinnen mit Fazioscapulohumeraler Muskeldystrophie, 0 % der Patienten und Patientinnen mit Becker-Muskeldystrophie und 9 % der Patienten und Patientinnen mit Duchenne Muskeldystrophie (Konduktorin) fälschlicherweise entweder als „mögliche“, „wahrscheinliche“ oder „definitive“ Myositis eingestuft. Dies ergab eine Spezifität von 64,3 % für die Unterscheidung zwischen hereditären und entzündlichen Myopathien unter Verwendung der EULAR/ACR-Klassifizierungskriterien.

Schlussfolgerungen: Die Bewertung der EULAR/ACR-Klassifikationskriterien anhand unserer Patienten und Patientinnen und Patientinnen kohorte ergab eine zuverlässige Sensitivität für die Diagnose von DM, PM und IBM. Die Diagnosestellung einer Myositis kann in Fällen mit atypischen klinischen oder histologischen Befunden erschwert sein. Die EULAR/ACR-Kriterien von 2017 sind noch nicht für die neueren Myositis-Formen NM und Anti-Synthetasesyndrom ausgelegt. Eine zukünftige Ausweitung auf diese Unterformen ist daher sinnvoll. Für die Unterscheidung zwischen entzündlichen



und hereditären Myopathien spiegelt die eher geringe Spezifität der Klassifizierungskriterien die diagnostischen Herausforderungen in der täglichen Praxis wider, insbesondere bei Erkrankungen, die ähnliche Symptome und ähnliche Erstmanifestationen wie Myositiden aufweisen können.

785

Identifikation einer Proteinsignatur in der Tränenflüssigkeit von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

Lena-Sophie Scholl¹, Antonia F. Demleitner¹, Jenny Riedel², Lucas Caldi Gomes¹, Ana Galhoz², Isabell Cordts¹, Christof Lenz^{3,4}, Michael Menden², Paul Lingor¹

¹Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland;

²Helmholtz Zentrum München, Institute of Computational Biology, München, Deutschland; ³Max-Planck-Institut für

Biophysikalische Chemie, Göttingen, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die Diagnose der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) beruht auf klinischer Symptomatik. Wegen der geringen Spezifität initialer klinischer Anzeichen vergehen im Durchschnitt etwa 12 Monate vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung. Die Identifikation von Biomarkern aus Körperflüssigkeiten könnte die diagnostische Präzision verbessern. Tränenflüssigkeit als Quelle für Biomarker stellt eine leicht und schnell zugängliche Körperflüssigkeit dar. Durch die Innervation der Tränendrüse durch das autonome Nervensystem besteht zudem das Potenzial, krankheitsspezifische Veränderungen des zentralen Nervensystems widerzuspiegeln.

Ziele: Identifikation einer Proteinsignatur in der Tränenflüssigkeit als Biomarker für die ALS.

Fragestellung: Lässt sich aus der Tränenflüssigkeit von Patienten und Patientinnen mit ALS und altersentsprechenden Kontrollen eine Proteinsignatur bestimmen, die zwischen ALS und Kontrollen zu diskriminieren vermag und somit als möglicher Biomarker für die ALS in Frage kommt?

Methoden: Unstimulierte Tränenflüssigkeit von 49 ALS Patienten und Patientinnen und 54 altersentsprechenden Kontrollpatienten und Patientinnen ohne Hinweis auf neurodegenerative Erkrankungen wurden im Klinikum rechts der Isar mittels Schirmer-Teststreifen gesammelt. Die Patienten und Patientinnen wurden mit wahrscheinlicher oder sicherer ALS nach revidierten El Escorial Kriterien diagnostiziert und anhand der ALS functional rating scale-revised (ALSFRS-R) zum Entnahmzeitpunkt sowie dem Stratum des Onsets (spinal oder bulbär) substratifiziert. Anschließend erfolgte die Proteinextraktion aus den Schirmer-Teststreifen mittels RIPA-Lysepuffer. Mittels hybrid ion mobility-quadrupole-time of flight mass spectrometer wurden die Proteinlysate untersucht. Für die bioinformatische Datenintegration wurde Machine Learning in Form von Linearen Regressions- und Random Forest Modellen angewendet, um anhand der in der Massenspektrometrie nachgewiesenen Proteine ALS-Patienten und Patientinnen und Kontrollen zu klassifizieren. Für die Robustheit der Modelle wurde 10fold Cross Validation und Bootstrapping benutzt. Der Beitrag einzelner Proteine zur Unterscheidung zwischen ALS und Kontrollen in den Berechnungsmodellen wurde auf Grundlage der Gewichte im linearen Regressionsmodell, der Bedeutung im Random Forest Modell und der Frequenz ihrer Verwendung im Bootstrapping, sowie ihrer Signifikanz und dem Fold Change in der Differentiellen Expressionsanalyse bewertet. Anhand dieser Kriterien wurde ein Panel von 21 Proteinen ausgewählt und eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für Modelle verschiedene Kombinationen dieser Proteine durchgeführt und die Area under the curve (AUC) berechnet. Die ROC-Analyse wurde auf Kombinationen von 9 Proteinen beschränkt, um die Anzahl der Proteine für eine Validierung im Immunoblot einzuschränken.

Ergebnisse: Durch die Massenspektrometrie wurden insgesamt 876 Proteine mit einer False Discovery Rate von 0.1 detektiert, wobei bei ALS-Patienten und Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen 12 Proteine signifikant erhöht und 94 signifikant verringert waren. In der ROC-Analyse wurde die höchste AUC von 68,5 % durch eine Proteinkombination von folgenden 9 Proteinen erreicht: Haptoglobin (HP), F-actin-capping protein subunit alpha-2 (CAPZA2), μ -Crystallin (CRYM),

Antithrombin-III (SERPINC1), Secretoglobulin family 1D member 1 (SCGB1D1), Aldehyde dehydrogenase family 16 member A1 (ALDH16A1), Mannose-1-phosphate guanyltransferase alpha; Isoform 2 (GMPPA), Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 2 (EIF2S2) und Phosphofruktokinase, liver type (PFKL).

Schlussfolgerungen: Tränenflüssigkeit ist eine leicht zugängliche, nicht-invasiv zu gewinnende Körperflüssigkeit, deren Proteine gut extrahiert werden können. Das Ergebnis der massenspektrometrischen Analyse und bioinformatischen Auswertung legt nahe, dass sich die identifizierte Proteinsignatur aus der Tränenflüssigkeit dazu eignen könnte, ALS Patienten und Patientinnen von gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Für die Validierung dieser Proteinsignatur als diagnostischer Biomarker in Tränenflüssigkeit von ALS-Patienten und Patientinnen benötigt es weitere Studien.

802

Hyperakute oder auch subakute paraneoplastische longitudinale Myelitis bei Bronchial-Carzinom: 2 Fallberichte

Kateryna Zeilinger¹, Fiorela Mullaraj¹, Burkhard Thiel², Ulrich Cleff¹, Ulrich Hofstadt-van Oy³

¹Knappschafts Krankenhaus Dortmund – Klinikum Westfalen, Klinik für Neurologie, Dortmund, Deutschland; ²Klinik am Park Lünen – Klinikum Westfalen, Klinik für Thoraxchirurgie, Lünen, Deutschland; ³Knappschafts Krankenhaus Dortmund - Klinikum Westfalen, Klinik für Neurologie, Fakultät für Gesundheit – Department für Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke, Witten, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Paraneoplastische neurologische Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe immunvermittelter seltener Syndrome im Zusammenhang mit okkulten oder schon diagnostizierten Krebserkrankungen und betreffen ca. 0,01 % aller Tumorpatienten. Paraneoplastische Myelopathien sind sehr selten, zeigen in 2/3 spinale MRT-Läsionen, zumeist langstreckig (> 3 Wirbelkörper) und zeigen öfter Trakt- oder graue Substanz-Auffälligkeiten, seltener transverse Myeliden. Der Liquor kann Proteinerhöhungen (90 %), eine überwiegend lymphozytäre Pleiozytose (> 60 %) oder oligoklonale Banden (30 %) zeigen, bekannte antineuronale Antikörper können in bis zu 80 % der Patienten nachgewiesen werden. Eine zügige Diagnose mit Abgrenzung von kompressiven, anderen inflammatorischen oder autoimmunen Ursachen ist entscheidend, um das kurze Zeitfenster für eine Therapie noch nutzen zu können, dennoch ist die Prognose ungünstig.

Ziele: Vorstellung von 2 ungewöhnlichen Fällen

Fragestellung: Welche klinischen Charakteristika und welches Outcome haben die beschriebenen Patienten?

Methoden:

Fallvorstellungen: 1. Ein 65jähriger früherer starker Raucher unterzieht sich nach einer neoadjuvanten Chemotherapie einer Lungenoberlappenresektion bei Adenokarzinom, präoperativ hätten keine neurologischen Defizite bestanden. Postoperativ zeigte sich eine Paraplegie und ein sensibler Querschnitt ab Th9 sowie eine Blasenlähmung. In der MRT fand sich eine langstreckige ödematöse T2-Signalsteigerung mit diskontinuierlicher Kontrastmittelaufnahme von Th1 – Th10, der Liquor zeigte eine überwiegend granulozytäre Pleiozytose mit 786 Zellen/ul, erhöhtem Gesamteiweiß (74 mg/dl) ohne oligoklonale Banden, negativer MRZ-Reaktion, negativen Erreger-spezifischen und antineuronalen Antikörpern inl.

Aquaporin-4 und MOG. Zunächst wurden eine antibiotische Therapie sowie antiödematös hochdosierte Steroide gegeben. Der Liquor 2 Tage später zeigte eine geringgradige lymphozytäre Pleiozytose (14 Zellen/ul) und war ansonsten unverändert. Das sensible Niveau stieg bis zum Segment Th5 auf, trotz sechsmaliger Plasmapherese ab dem 7.

Postoperativem Tag verblieb das Querschnittssyndrom unverändert. Der Patient wurde rollstuhl mobilisiert entlassen und verstarb 1,5 Jahre später nach Tumorrezidiv. 2. Ein 53jähriger starker Raucher entwickelte 6 Wochen vor Aufnahme asymmetrisch aufsteigende sensible Störungen, die 1 Woche zuvor deutlicher wurden, dann mit Schwäche der Beine und Harnverhalt. Bei Aufnahme fand sich ein inkomplettes Querschnittssyndrom ab Th10 mit einer rechtsbetonter Paraparese der Beine und Harnverhalt.



Die MRT zeigte eine T2-Signalsteigerung des Myelons von Th5 bis zum Konus mit Kontrastmittelaufnahme des gesamten Myelonquerschnitts, der Liquor zeigte eine normale Zellzahl, Gesamteiweiss, keine pathologischen Zellen, keine Erreger-spezifischen oder Autoantikörper (untersuchte Antikörper siehe Fall 1).

Links hilär fand sich ein schon pulmonal metastasiertes schlecht differenziertes neuroendokrines, kleinzelliges Bronchi-alkarzinom. Weder hochdosierte Steroidgaben, noch 6malige Plasmapheresen führten zu einer Besserung der Myelopathie, eine kombiniert chemo- und strahlentherapeutische Behandlung wurde eingeleitet.

Ergebnisse: Bei beiden Patienten zeigten sich schwere transversale paraneoplastische Myelitiden bei verschiedenen Lungenkrebsentitäten ohne wesentliches Ansprechen auf eine Immuntherapie mit hochdosierten Steroiden und Plasmapherese.

Patient 1 zeigte dabei einen hochakuten Verlauf bei bekanntem Adenokarzinom der Lunge, vermutlich getriggert durch die operative Manipulation am Tumorgewebe mit der Folge einer akuten zellulären Autoimmunreaktion.

Bei Patient 2 trat eine subakute Myelitis ohne vorher bekanntes kleinzelliges Bronchi-alkarzinom auf. Bisher bekannte antineuronale Antikörper waren bei beiden Patienten nicht nachweisbar.

Schlussfolgerungen: Unsere beiden Fälle von paraneoplastischen transversen longitudinalen Myelopathien zeigen ein diverses Spektrum von einem hochakuten Liquorsyndrom bis zum normalen Liquorbefund. Weitere Forschung zu auslösenden Antikörpern und zellulären Autoimmunreaktionen sowie zur Verbesserung der Therapieoptionen ist erforderlich.

832

Myasthenia Gravis - Utilising Cross Platform Quantitative Content Analysis to uncover and validate the unmet needs of Myasthenia patients (MG – CroPlat)

David Legg¹, Maïke Krause², Andreas Meisel¹, Sophie Lehnerer²

¹Centrum für Schlaganfallforschung, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ²Klinik für Neurologie und experimentelle Neurologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

Background: Myasthenia gravis is a rare autoimmune disease (15-20/100.000 inhabitants) in which specific antibodies target the neuromuscular junction causing severe muscle weakness. Due to the rarity of the condition and the wide geographical distribution of the affected population recruitment to traditional studies is made more difficult. In light of this difficulty, this study turns to social media. Recent years have seen a rapid growth in the number online health communities targeted at patients with long term conditions and Myasthenia Gravis is no different in this regard.

To date, however, few studies have sought to capitalize on the valuable patient reported data hosted on these platforms. With this in mind, the aim of this study is to better understand the needs of Myasthenia Gravis population through the collation and categorisation of questions that users of Myasthenia Gravis social media and online forums are asking fellow users on these platforms.

Methods: This study utilizes a novel approach to the study of Rare Diseases online based on cross platform validation: a three-stage study design. In the first stage, quantitative content analysis of a small sample of posts made on four of the most popular Myasthenia Gravis social media platforms will be used to create an objective and systematic method for classifying and attaching conceptual labels to the content of posts featuring questions. Second, a large sample of posts featuring questions made on the platforms identified in the first stage will be assessed using the objective and systematic methods generated by the quantitative content analysis. Lastly, in order to ensure that concerns expressed by users of these platforms are authentic the frequency of request categories made across the selected platforms will be compared in order to increase the ecological validity of the results.

Results: The analysis will focus on the frequency of question categories and their relationships to author categories (diagnosed; undiagnosed; unknown; friend/family; medical professional); author gender and user categories (unique; repeat and "super users").

Conclusion:The results will provide insights into the needs of those affected by Myasthenia Gravis and illuminate any gaps in the provision of care based on the naturalistic user generated content hosted on these platforms including queries related to diagnosis, symptom management, and quality of life. In doing so, the results will enable health service providers to further tailor the care they provide to the needs of service users and their carers. In addition to which, the final paper will make two methodological contributions to the wider literature.

First, it will further develop existing procedures for studying online groups including community engagement processes for gaining informed consent and the dissemination of findings.

Second, this study will develop and test a novel means of bolstering the ecological-validity of findings through cross-platform validation.

897

Gliedergürteldystrophie: Fallbericht einer 12- jährigen Patientin mit rezidivierenden Pneumonien und HyperCKämie

Charlotte Mindermann¹, Martin Wetzke¹, Bernd Auber¹, Hans Hartmann¹, Sabine Illsinger¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Gliedergürtel-Muskeldystrophien (LGMDs) sind eine Gruppe genetisch vererbter neuromuskulärer Erkrankungen, die mehr als 30 verschiedene Subtypen umfassen. Als Gruppe sind die LGMDs die vierthäufigste genetische Muskelerkrankung. Klinisch kommt es zu einer fortschreitenden Schwäche und Atrophie der Becken- und Schultergürtelmuskulatur. Je nach Phänotyp besteht eine zusätzliche kardiale oder pulmonale Beteiligung. Im Mittelpunkt der Therapie steht eine interdisziplinäre Behandlung mit regelmäßiger physiotherapeutischer, pulmonologischer sowie orthopädischer Behandlung, zudem frühzeitige Anpassung von Hilfsmitteln. Eine Diagnosestellung ist essentiell.

Ziele: Der vorliegende Fall soll deutlich machen, dass bei rezidivierenden Infekten der Luftwege eine CK Bestimmung sinnvoll ist, da differentialdiagnostisch auch eine neuromuskuläre Erkrankung ursächlich sein kann.

Methode: Wir berichten über ein 12- jähriges Mädchen mit rezidivierenden Pneumonien, frühkindlicher Entwicklungsverzögerung und milder HyperCKämie (275U/l). In der neurologischen Untersuchung zeigte sich angedeutet eine Facies myopathica mit diskreter perioraler Schwäche sowie seitengleich schwach bis mittellebhaft auslösbare Reflexe.

Ergebnisse: Die humangenetische Untersuchung ergab eine heterozygote Mutation im TNPO3- Gen (c.810del.p.(Gln271Argfs*4)). Der heterozygote Nachweis einer TPNO3- Variante ist mit der autosomal dominant vererbten Gliedergürteldystrophie LGMD2- assoziiert.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall soll deutlich machen, dass bei rezidivierenden pulmonal- infektiösen Episoden auch unter Berücksichtigung der frühkindlichen Entwicklung weitere Diagnostik inkl. der CK- Bestimmung sinnvoll ist, da differentialdiagnostisch eine neuromuskuläre Erkrankung in Frage kommen kann mit den entsprechenden beratenden als auch therapeutischen Konsequenzen.



Hirnnervenerkrankungen (inkl. Schwindel)

26

Vestibularisparoxysmie - klinische Merkmale und Langzeitverlauf

Karoline Steinmetz^{1,2}, Sandra Becker-Bense², Ralf Strobl³, Eva Grill³, Klaus Seelos⁴, Doreen Huppert²

¹Klinik für Neurologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ²Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ³Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ⁴Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ⁵Institut für Neuroradiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Hintergrund: 2016 definierte die Bárány-Gesellschaft neue Diagnosekriterien für das neurovaskuläre Kompressionsyndrom des achten Hirnnervs, die Vestibularisparoxysmie (VP) [1]. Dabei wird zwischen definitiven (dVP) und wahrscheinlichen (pVP) Formen unterschieden. Die Kernsymptome sind häufig rezidivierende, kurze Schwindelattacken, die Sekunden bis Minuten andauern. Ein Therapieversuch mit Natriumkanalblockern, z. B. Carbamazepin/Oxcarbazepin, ist häufig wirksam und für die Diagnose definitiver Formen erforderlich (Tabelle 1). Der Langzeitverlauf der VP ist bisher nicht ausreichend klar untersucht.

Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Studie war:

1. Die klinischen Symptome und apparativen Untersuchungsergebnisse in einer gut diagnostizierten großen Patientenkohorte anhand dieser Kriterien zu beschreiben, und;
2. Den Langzeitverlauf bei dVP zu bewerten.

Methoden: Wir identifizierten 146 Patienten und Patientinnen (n=73 dVP, n=73 pVP) aus dem Register unseres Tertiärzentrums für Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen. Alle Patienten und Patientinnen erhielten eine strukturierte Anamnese und standardisierte körperliche Untersuchung, einschließlich neurologischer und neuro-ophthalmologischer Untersuchungen (Fundusfotografie, Provokationsnystagmestest, subjektive visuelle Vertikale (SVV) und Hyperventilationstest (mit Frenzel-Brille und Scanning-Laser-Ophthalmoskop).

Die neuro-otologischen Untersuchungen umfassten eine bithermische Wasserkalorikprüfung des horizontalen Bogenanges sowie einen horizontalen Video-Kopf-Impulstest. Alle dVP-Patienten und Patientinnen waren mindestens zweimal in unserem Zentrum vorstellig. Zur Beurteilung des Langzeitverlaufs wurde 2021 ein standardisiertes Telefoninterview geführt bzw. ein standardisierter schriftlicher Fragebogen ausgefüllt. Die Auswertung und statistischen Analysen erfolgten anhand dieser Daten und der MRT-Bildgebungen.

Ergebnisse: Die Attackenfrequenz (dVP und pVP zusammen) lag zwischen 5-30 Attacken täglich, Drehschwindel war die häufigst auftretende Schwindelart.

Bei zwei Dritteln der Patienten und Patientinnen traten die Attacken spontan auf, bei einem Viertel wurden sie durch Kopfbewegungen ausgelöst. Die Mehrheit (~70 %) berichtete keine Begleitsymptome; bei denjenigen mit Begleitphänomenen überwogen leichte einseitige cochleäre Symptome (Tinnitus, Ohrdruck).

Ein Drittel der Patienten und Patientinnen zeigte einen hyperventilationsinduzierten Nystagmus ohne Richtungspräferenz und eine leichte Abweichung der subjektiven visuellen Vertikalen. Vollständige Verluste der peripheren vestibulären Funktion traten nicht auf, leichte Defizite nur selten. dVP und pVP unterschieden sich hinsichtlich der dominierenden Schwindelart, dVP-Patienten und Patientinnen berichteten signifikant häufiger Dreh- als Schwankschwindel.

Drei Viertel der dVP-Patienten und Patientinnen wurden während der Nachbeobachtungszeit (im Mittel 4,8 Jahre) attackenfrei, mehr als die Hälfte von ihnen sogar ohne Medikation.

Patienten und Patientinnen mit anhaltenden Attacken im Langzeitverlauf wiesen zu Symptombeginn eine deutlich höhere Attackenfrequenz als zum jetzigen Zeitpunkt auf. Die logistische Regression ergab, dass eine initial höhere Attackenfrequenz mit einer Persistenz der Symptome im Langzeitverlauf assoziiert war.

| Definitive Vestibularisparoxysmie | Wahrscheinliche Vestibularisparoxysmie |
|--|--|
| Mindestens 10 Attacken von spontanem Drehschwindel oder nicht drehendem Schwindel | Mindestens 5 Attacken von Drehschwindel oder nicht drehendem Schwindel |
| Dauer < 1 Minute | Dauer < 5 Minuten |
| Stereotype Phänomenologie | Stereotype Phänomenologie |
| Ansprechen auf Behandlung mit Carbamazepin/Oxcarbazepin | Spontanes Auftreten oder provoziert durch bestimmte Kopfbewegungen |
| Nicht besser durch eine andere Diagnose erklärbar | Nicht besser durch eine andere Diagnose erklärbar |

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Vestibularisparoxysmie gemäß dem Konsens der Bárány-Gesellschaft. Alle in der Tabelle aufgeführten Kriterien müssen in jeder Kategorie erfüllt sein [1].

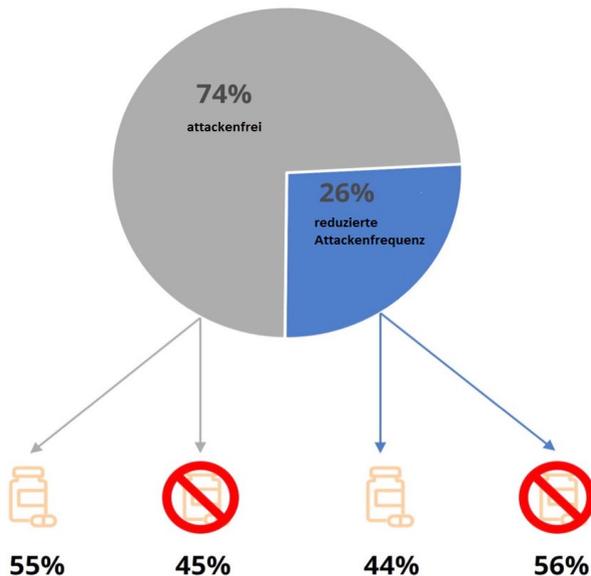


Abbildung 1: Übersicht des Langzeitverlaufes bei definitiver Vestibularisparoxysmie (4,8 Jahre mittlere Nachbeobachtungszeit)

Schlussfolgerungen: Insgesamt scheint die Langzeitprognose der VP günstig zu sein und nicht zwingend eine kontinuierliche medikamentöse Behandlung zu erfordern.

Referenzen:

1.Strupp, M., Lopez-Escamez, J. A., Kim, J.-S., Straumann, D., Jen, J. C., Carey, J., Bisdorff, A., Brandt, T. (2017). Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. Journal of Vestibular Research, 26(5-6), 409-415.



Der Kopfpulstest zur Abgrenzung akuter peripherer und zentraler vestibulärer Syndrome in der Notaufnahme-Routine

Björn Machner¹, Jin Hee Choi¹, Kira Erber¹, Andreas Sprenger¹, Peter Trillenber¹, Christoph Helmchen¹
¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Neurologie, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: In Expertenhand kann der Kopfpulstest (KIT) mit hoher Genauigkeit eine akute unilaterale Vestibulopathie (Neuritis vestibularis, NV) von einer zentralen Schwindel-Genese (vertebrobasilärer Infarkt, VBI) unterscheiden. Bei Patienten und Patientinnen, die sich mit einem akuten vestibulären Syndrom (AVS) in der Notaufnahme vorstellen, weist ein einseitig pathologischer KIT auf eine NV, ein beidseitig unauffälliger Befund auf einen VBI hin. Reliabilität und Nutzen des bettseitigen KIT (bKIT) in der Notaufnahme-Routine sind jedoch unbekannt. Ebenso ist unklar, ob bei einem video-okulographisch basierten KIT (vKIT) eine automatisierte Klassifizierung ähnlich gut differenziert wie die Befundung durch einen neurootologischen Experten.

Methoden: Aus einem klinikinternen Register von 610 Patienten und Patientinnen, die sich zwischen 2016 und 2018 mit dem Leitsymptom Schwindel in der Notaufnahme des Lübecker Universitätsklinikums vorgestellt hatten, ermittelten wir retrospektiv alle Patienten und Patientinnen, die mit einem AVS stationär aufgenommen wurden. Für Teilstudie I ermittelten wir alle AVS-Patienten und -Patientinnen, von denen bKIT, vKIT und cMRT vorlagen. Für Teilstudie II wurden sämtliche vKIT-Plots durch drei neuroophthalmologische Experten unabhängig voneinander als „pathologisch“ oder „unauffällig“ beurteilt und mit einem binären Klassifizierungsalgorithmus verglichen, der im Falle eines beidseitigen Gains des vestibulookulären Reflexes von > 0.7 den vKIT als unauffällig sowie Werte von 0.7 und kleiner als pathologisch einstufte.

Ergebnisse: Für Teilstudie I konnten 38 AVS-Patienten und -Patientinnen ermittelt werden, davon 24 mit VN und 14 mit VBI. Der von neurologischen Weiterbildungsassistent_innen in der Notaufnahme erhobene bKIT-Befund konnte nur in 58 % der Fälle durch den späteren vKIT bestätigt werden. Die Sensitivität des bKIT war mit 88 % korrekt detektierter VN-Patienten zwar recht hoch, die Spezifität aufgrund vieler falsch-pathologischer Befunde bei VBI-Patienten aber mit 64 % gering. Die relevante Entscheidung über die Aufnahme auf die Normalstation oder Stroke Unit war weitgehend losgelöst vom bKIT-Befund in der Notaufnahme. So hatten 11 von 14 fälschlich auf die Stroke Unit aufgenommene VN-Patienten und -Patientinnen einen auffälligen und damit peripher-hinweisenden bHIT-Befund, sowie fünf von sechs fälschlich auf die Normalstation aufgenommene VBI-Patienten und -Patientinnen einen unauffälligen/zentralen bHIT-Befund. In Teilstudie II (vKIT-Plots von 166 AVS-Patienten) konnte für den Gain-basierten Algorithmus eine 100 %ige Spezifität festgestellt werden: 80 von 80 laut Experten-Befund normalen/zentralen vKITs wurden vom Algorithmus korrekt als normal/zentral eingestuft. Zudem detektierte er 65 der 86 laut Experten-Befund auffälligen/peripheren vKITs korrekt (=76 % Sensitivität). Abweichungen ergaben sich nur durch die von Experten nutzbaren visuellen Zusatzinformationen wie Korrektursakkaden oder abrupte Einbrüche des Augengeschwindigkeitssignals.

Schlussfolgerungen: Die Reliabilität des bKIT zur Abgrenzung von VN und VBI ist in der Routine einer Notaufnahme deutlich geringer als bei neurootologischen Experten im Rahmen kontrollierter Studien. Unsere „real world“ Daten weisen zudem daraufhin, dass Weiterbildungsassistenten und Weiterbildungsassistentinnen dem eigenen KIT-Befund in der Notaufnahme nicht trauen und klinische Entscheidungen losgelöst davon getroffen werden. Der Einsatz eines vKITs mit einem simplen Auswertalgorithmus (VOR-Gain Cutoff: 0,7) hat hingegen aufgrund seiner sehr hohen Spezifität das Potential, sicher zur Erkennung möglicher Schlaganfälle (VBI) bei AVS-Patienten und -Patientinnen in der Notaufnahme beizutragen.

Der videobasierte Kopfpulstest (vKIT) und die statische Posturografie (PUG) in der neurologischen Notaufnahme

Laurin Schappe¹, Nicolas Rohmann¹, Frauke Röhl¹, Alina-Maria Păniță¹, João Reinaldo Goi¹, Marine Andreasyan¹, Gudrun Wagenpfeil², Klaus Faßbender¹, Klaus-Ulrich Dillmann¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, Homburg, Deutschland

Hintergrund: Schwindel ist ein sehr häufiges Symptom in der neurologischen Notaufnahme. Die diagnostische Einordnung beruht hauptsächlich auf Anamnese und Klinik und ist sehr von der Erfahrung der UntersucherInnen abhängig. Die bildgebende Diagnostik hat hinsichtlich der Zuordnung von Schwindelsyndromen einen geringen Stellenwert [3]. Mit dem videobasierten Kopfpulstest (vKIT) ist es möglich einen vestibulären Ausfall genauer zu erfassen als in der klinischen Untersuchung [1]. Die statische Posturografie (PUG) kann unter anderem verschiedene Ataxieformen, aber auch phobische Störungen der Standkontrolle erfassen [2].

Fragestellung: Welchen Stellenwert haben der videobasierte Kopfpulstest und die statische Posturografie für die Zuordnung von Schwindelsyndromen in der neurologischen Notfalldiagnostik?

Methoden: Wir haben in der neurologischen Notaufnahme unserer Universitätsklinik sukzessive 217 Patienten und Patientinnen mit dem Leitsymptom Schwindel mittels etabliertem Aufnahmebogen anamnestiziert und klinisch untersucht. Es wurden alle bei den Patienten und Patientinnen zur Abklärung erforderlichen Notfalluntersuchungen veranlasst. Zusätzlich wurden der vKIT und die statische PUG durchgeführt und unter Miteinbeziehung aller Befunde eine Diagnose gestellt. Die Bedeutung jedes einzelnen Diagnostikums für die jeweiligen Diagnosen wurde basierend auf aktueller Literaturrecherche und der neuen AWMF-Leitlinie „Vestibuläre Funktionsstörungen“ in die Kategorien „sichernd“, „stützend“ und „nicht wegweisend“ eingeordnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte mit einem zweiseitigen p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher.

Ergebnisse: Der vKIT hatte bei der Sicherung der Diagnosen Neuropathia vestibularis und bilaterale Vestibulopathie einen signifikanten Wert. Die statische PUG hatte mit einem p-Wert < 0,001 beim Sichern der Diagnose Phobischer Schwankschwindel einen signifikanten Nutzen. Bei zentral-vestibulären Läsionen spielte der Befund des vKIT eine stützende Rolle, in einem Fall sogar eine sichernde. Auch die PUG konnte helfen zentral-vestibuläre Diagnosen zu stützen beziehungsweise zu sichern. Beim benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPLS) waren die Befunde des vKIT und der PUG nicht wegweisend für die Diagnosestellung.

Schlussfolgerungen: Der vKIT eignet sich sehr gut in der Notfalldiagnostik der Neuropathia vestibularis und der bilateralen Vestibulopathie. Beim Phobischen Schwankschwindel ist die statische PUG in der Lage eine nicht organische Störung zu erfassen. Auf diese Weise kann hierbei der PUG-Befund mehr zur Klinik beitragen als die Bildgebung. Der BPLS ist eine rein klinische Diagnose, bei der nach unserer Statistik weder der vKIT noch die PUG zur Diagnosestellung dienen. Bei zentraler Genese des Schwindels können ein Normalbefund im vKIT und eine cerebelläre Läsion in der PUG die Diagnose stützen.

Der vKIT und die statische PUG erweisen sich als wertvoll in der neurologischen Notfalldiagnostik.

1. Blödw A, Pannasch S, Walther LE (2013) Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. *Auris Nasus Larynx* 40:348–351
2. Krafczyk S, Tietze S, Swoboda W, Valkovic P, Brandt T (2006) Artificial neural network: A new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117:1692–8
3. Zwergal A, Möhwalld K, Dieterich M (2017) Schwindel in der Notaufnahme. *Nervenarzt* 88:587–596



264

Cognitive deficits in patients with peripheral vestibular dysfunction

Mark Obermann¹, Achim Dörre², Alexander Gebauer³, Diana Arweiler-Harbeck³, Stephan Lang³, Bernd Seilheimer⁴, Christoph Kleinschnitz³, Dagny Holle-Lee³, Steffen Nägele⁵

¹Klinikum Weser-Egge, Klinik für Neurologie, Höxter, Deutschland; ²Robert-Koch-Institute (RKI), Berlin, Deutschland;

³Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ⁴Heel GmbH, Baden Baden, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Halle, Halle, Deutschland

Background: Previous studies demonstrated cognitive deficits in patients with peripheral vestibulopathy (PVP) with emphasis on the dysfunction of spatial navigation and orientation. Recent studies suggested additional cognitive decline in non-spatial abilities.

Objective: to evaluate cognitive deficits in patients with unilateral (UVP) as well as bilateral vestibulopathy (BVP) in multiple cognitive domains and to identify suitable screening tests to reliably detect those deficits in routine clinical practice.

Methods: Prospective study to test cognitive performance in patients with UVP and BVP compared to age and sex matched healthy controls (HC). Tests included the ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale), Mini-Mental Status Examination (MMSE), Trail Making Test (TMT) Part A and B, Clock Drawing Task (CLOX), Executive Interview-25 (EXIT25), Dementia Detection (DemTect), and the Judgement of Line Orientation (JLO). The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) was used to control for depression.

All patients were investigated by videonystagmography to objectively reconfirm peripheral vestibulopathy. The Vertigo Symptoms Scale (VSS) and the Dizziness Handicap Inventory (DHI) were used to assess for symptom severity and restrictions in activities of daily living.

Results: Eighty-one patients with PVP (65 UVP, 16 BVP) were compared to 55 HC. Patients with PVP showed considerable differences in the ADAS, MMSE, DemTect, EXIT25 and the JLO compared to HC. No significant differences between UVP and BVP were detected. The relative risk estimates of developing cognitive deficits following PVP as detected by ADAS, MMSE and DemTect were increased in patients compared to controls. The relative risk for the ADAS was considerably higher in BVP (RR 4.91 95%CI 1.87 - 12.9, p=0.001) than in UVP (RR 3.75 95%CI 1.65 - 8.51, p=0.002) but was similar for the MMSE and DemTect between both groups.

Conclusion: Patients with PVP have deficits in multiple cognitive domains including non-spatial cognitive abilities. The ADAS, MMSE and the DemTect seem to be valuable assets to identify the risk of developing cognitive deficits reliably and concisely. PVP could be a risk factor for the premature development of cognitive impairment and potentially subsequent premature dementia.

Comprehensive diagnostic algorithm for patients with acute vertigo and dizziness

Filipp Filippopoulos¹, Ralf Strobl², Bozidar Belanovic³, Konstanze Dunker³, Eva Grill³, Thomas Brandt³, Andreas Zwergal¹, Doreen Huppert¹

¹Klinikum der LMU München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), Neurologische Klinik, München, Deutschland; ²LMU München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie (IBE), München, Deutschland; ³Klinikum der LMU München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland

Background: Vertigo and dizziness are common complaints in primary care and in emergency departments. Irrespective of the care setting, physicians face two major diagnostic challenges:

1. To identify patients with cerebrovascular events with a high sensitivity in order to initiate emergency management, and;
2. To assign patients to distinct vestibular disorders in order to allow appropriate targeted treatments or referral to specialized physicians.

Most supportive diagnostic algorithms addressing these issues concentrate on either identifying cerebrovascular events or diagnosing specific non-vascular vestibular disorders. Furthermore, they are often restricted to specific subgroups of patients (such as those with acute vestibular syndrome).

Aims: The present study proposes a comprehensive diagnostic algorithm for all patients with acute onset vertigo and dizziness based on key questions and clinical examinations to identify cerebrovascular events and correctly assign patients to distinct vestibular disorders.

Question: Validation of a diagnostic algorithm for patients with acute onset vertigo and dizziness.

Methods: The study was conducted in the scope of the prospective 'PoiSe' project (prevention, online feedback, and interdisciplinary therapy of acute vestibular syndromes by e-health). A three-level algorithm was developed according to international diagnostic guidelines and existing scientific evidence. The baseline level was intended to identify patients with cerebrovascular events, and the 1st and 2nd levels to classify the six most common non-vascular vestibular syndromes.

The algorithm was validated on a prospectively collected dataset of 407 patients with acute vertigo and dizziness presenting to an Emergency Department (University Hospital, LMU Munich). Accuracy, sensitivity, and specificity were evaluated for the detection of a cerebrovascular event and for the diagnosis of common vestibular syndromes including unilateral vestibulopathy, benign paroxysmal positional vertigo, vestibular paroxysmia, Ménière's disease, vestibular migraine, and functional dizziness. Feature importance in the algorithm for detecting a cerebrovascular event was assessed by machine-learning (Random Forest).

Results: The algorithm assigned 287 of 407 patients to the correct diagnosis, corresponding to an overall accuracy of 71 %. Cerebrovascular events were identified with a high sensitivity of 94 %. The six most common vestibular disorders were classified with a high specificity above 95 %. Machine-learning identified the presence of a paresis, sensory loss, central ocular motor and vestibular signs (HINTS), and older age as the most important variables for indicating a cerebrovascular event.

Conclusion: The proposed diagnostic algorithm is able to correctly identify and classify the most common vestibular disorders underlying acute vertigo and dizziness based on a comprehensive set of key questions and clinical examinations. It has no limitation in regard to patient inclusion criteria, it can be easily applied, and might therefore be transferred to broad clinical settings such as the primary health care sector.



718

Vestibular symptoms after CoViD19-immunization: observations from a tertiary vertigo centre

Johannes Gerb^{1,2}, Andreas Zwergal^{1,2}, Doreen Huppert², Sandra Becker-Bense²

¹Ludwig-Maximilians-Universität, Neurologische Poliklinik, München, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-Universität, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland

Introduction: The most frequently reported adverse events after CoViD 19 vaccination are fever, pain at the injection site, and asthenia, followed by neuromuscular complaints, such as headache, paraesthesia, and myalgia. Furthermore, a recent evaluation of temporally related side effects revealed dizziness/vertigo as one of the most common post-vaccination symptoms. We aimed to evaluate objective central or peripheral vestibular dysfunction in patients with persistent dizziness, vertigo, and postural symptoms that started or worsened after CoViD19 vaccination.

Methods: We retrospectively identified 68 patients (mean age 47 yrs, 43 female) with persistent vestibular symptoms after CoViD19 vaccination out of roughly 3500 patients presenting at our tertiary vertigo centre between 01/2021 and 03/2022. All patients underwent a comprehensive medical history taking, neurological examination, and detailed neuro-otological workup with bithermal calorics, video head-impulse-test, and orthoptic assessment (including subjective visual vertical and fundus-photography); if indicated, audiometry, vestibular evoked myogenic potentials, and posturography were added. Final diagnoses referred to international diagnostic criteria.

Results: On average, patients presented 4 months after vaccination. Vertigo/dizziness symptom onset was reported within the first four weeks post-vaccination. In nearly three quarters a psychosomatic/functional vertigo/dizziness including persistent postural-perceptual dizziness (n=24, 35.3 %) without peripheral or central vestibular dysfunction, a vestibular migraine (n=14, 20.6 %), or an overlap syndrome of both (n=11, 16.2 %) was diagnosed. In 40 % of patients with functional dizziness, a positive history of depression and/or anxiety disorder was evident. Furthermore, 9 patients (13.2 %) presented with benign paroxysmal positional vertigo, 3 with acute unilateral vestibulopathy (UVP), and 7 with different entities (vestibular paroxysmia, Menière's Disease (MD), polyneuropathy, ocular muscular paresis). Overall, new central or peripheral vestibular deficits in temporal relation to the vaccination were rare despite unilateral hypofunction in the 3 UVP cases and one new onset of MD. In 10 patients, pre-existing peripheral vestibular deficits were confirmed without worsening.

Conclusions: Fortunately, newly induced ongoing vestibular deficits following CoViD 19 vaccination are very rare. The predominant causes of prolonged vestibular complaints after vaccination are functional vertigo/dizziness syndromes (especially in patients with positive history of psychiatric disorders) and vestibular migraine, which both could be triggered by the immune response to the vaccination itself or by stress-related circumstances. An accumulation of other vestibular syndromes was not observed in our large outpatient cohort suffering from vertigo and dizziness.

Vestibular perception induced by caloric stimulation differs in common vestibular disorders

Filipp Filippopoulos¹, Konstanze Dunker², Bozidar Belanovic², Nima Jooshani², Sandra Becker-Bense², Doreen Huppert², Ralf Strobl^{3,4}, Andreas Zwergal^{1,1}

¹LMU München, Neurologische Klinik, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland;

²LMU München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland; ³LMU München,

München, Deutschland; ⁴LMU München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), München, Deutschland

Background: Vestibular perception depends on the intensity of the vestibular stimulus coded by inner ear sensors, as well as cognitive and emotional post-processing in higher vestibular networks. Clinical experience suggests differences in vestibular perception between common vestibular disorders.

Aims: Tools for assessment and quantification of vestibular perception are needed.

Questions: To develop and validate an easily applicable self-rating tool for vestibular perception induced by caloric vestibular stimulation.

Methods: In this prospective study, 828 consecutive patients were recruited at the German Center for Vertigo and Balance Disorders (LMU Munich). All patients underwent routine caloric testing with warm (44°) and cold (30°) water for both ears. Slow phase velocity (SPV) of caloric-induced nystagmus was documented, respectively. Subjectively perceived vertigo sensation was rated by a numeric rating scale (NRS, 1-10), after each testing condition and in total. Mean NRS values and ratios of NRS per caloric-induced SPV were calculated for patient subgroups with different vestibular disorders (defined by established diagnostic classification criteria).

Results: NRS showed a good correlation with the mean caloric-induced SPV across all patients. Patients with functional dizziness and vestibular migraine had the highest mean NRS values (7.1 both groups), while patients with bilateral vestibulopathy had the lowest (2.7). A NRS-threshold of ≥ 7 had a ROC-AUC of 0.67 for functional dizziness, a NRS-threshold of ≤ 4 a ROC-AUC of 0.77 for bilateral vestibulopathy. Ratios of NRS per mean caloric-induced SPV were highest for patients with bilateral and unilateral vestibulopathy.

Conclusions: Subjective rating of vertigo sensation induced by a standardized caloric stimulus is a clinically suitable tool to quantify vestibular perception, which can support differential diagnosis in common vestibular disorders.



849

Bilateral lesion of the cerebellar fastigial nucleus: effects on smooth pursuit acceleration and non-reflexive visually-guided saccades

Christoph Helmchen¹, Björn Machner¹, Hannes Schwenke², Andreas Sprenger¹

¹Universität Luebeck, Neurologie, Lübeck, Deutschland; ²Universität Luebeck, Neuroradiologie, Lübeck, Deutschland

Background: "Central dizziness" due to acute bilateral midline cerebellar disease sparing the posterior vermis has specific oculomotor signs. The oculomotor region of the cerebellar fastigial nucleus (FOR) crucially controls the accuracy of horizontal visually-guided saccades and smooth pursuit eye movements. Bilateral FOR lesions elicit bilateral saccade hypermetria with preserved pursuit. It is unknown whether the initial acceleration of smooth pursuit is impaired in patients with bilateral FOR lesion.

Aims: We studied the effect of a cerebellar lesion affecting the deep cerebellar nuclei on the initial horizontal pursuit acceleration and investigated whether saccade dysmetria also affects other types of volitional saccades, i.e. memory-guided saccades and anti-saccades, which are not performed in immediate response towards the visual target.

Methods: We recorded eye movements during a sinusoidal and step-ramp target motion paradigm as well as visually-guided saccades, memory-guided saccades and anti-saccades in one patient with a circumscribed cerebellar hemorrhage and 18 healthy control subjects using a video-based eye tracker.

Results: The lesion comprised the FOR bilaterally but spared the posterior vermis. The initial pursuit acceleration was low but not significantly different from the healthy control subjects and sinusoidal pursuit was normal. Bilateral saccade hypermetria was not only seen with visually-guided saccades but also anti-saccades and memory-guided saccades. Final eye position remained accurate.

Conclusion: We provide new insights into the contribution of the bilateral deep cerebellar nuclei on the initial acceleration of human smooth pursuit in midline cerebellar lesions. In line with experimental bilateral FOR lesion data in non-human primates, the initial pursuit acceleration in our patient was not significantly reduced, in contrast to effects of unilateral experimental FOR lesions. Working memory and neural representation of target locations seem to remain unimpaired. Our data argue against an impaired common command feeding the circuits controlling saccadic and pursuit eye movements and support the hypothesis of independent influences on the neural processes generating both types of eye movements in the deep cerebellar nuclei.

NPTX1-related Oculomotor Apraxia: an intra-hemispheric disconnection disorder

Christoph Helmchen¹, Philipp J Koch¹, Gabriel Girard², Norbert Brüggemann¹, Björn Machner¹, Andreas Sprenger¹
¹Universität Luebeck, Neurologie, Lübeck, Deutschland; ²CIBM Center for BioMedical Imaging, Lausanne, Schweiz

Background: Oculomotor apraxia (OMA) is a rare and heavily disabling neurological disorder causing severe difficulties in the initiation and maintenance of voluntary eye movements when the head is stationary. If patients try to initiate saccades, they are grossly delayed and hypometric (stair-case).

Aims: The aim of this study was to test competing pathophysiological hypotheses by functional and structural MRI, stating that OMA is related to either abnormal:

- i. Inter-hemispheric or,
- ii. Intra-hemispheric connectivity between the frontal eye field (FEF) and related oculomotor structures (oculomotor network) or,
- iii. Both mechanisms.

We tested these hypotheses in a patient with an adult-onset progressive OMA and a positive family history, in whom we recently identified a novel mutation in the Neuronal Pentraxin 1 (NPTX1) gene, with strong gene expression patterns in the frontal cortex (Coutelier et al. 2022).

Methods: The 58 year-old patient developed visual symptoms at the age of 43 years. Symptoms progressed over 15 years as she developed severe OMA with the inability to initiate horizontal saccades and smooth pursuit eye movements. Similar symptoms were reported by her brother, father and her uncle. The patient, her brother and father were tested positive for the missense mutation in the NPTX1 gene. Unfortunately, we could not establish a contact to the patient's uncle (the father's brother).

Results: Latencies of the patient's few purely horizontal reflexive saccades were excessively increased, in contrast to her vertical saccades. Under head-free conditions, saccades were regularly accompanied by head and blink movements and their latencies became significantly shorter. Using a block design, functional activations in the FEF and the supplementary eye field (SEF) mask on both sides were weaker during visually guided, self-paced and saccades to remembered targets in the patient compared to the healthy control subjects (n=6). The structural connectivity of intra-hemispheric connections (streamlines connecting each pair of the defined FEF-mask, expressed by summed COMMIT weights) within the defined oculomotor network from the FEF was grossly lower in the patient compared to the healthy control subjects while there was no group-related difference in the inter-hemispheric connectivity.

Conclusion: The novel NPTX1 mutation revealed profound OMA for horizontal voluntary eye movements (saccades and smooth pursuit) in this patient. Its predominant gene expression pattern is in the cerebellum and the frontal cortex, including the dorsolateral prefrontal cortex, being involved in the planning, preparation and the executive control of voluntary saccades, and the FEF. While the FEF is involved in intentional saccades, the SEF controls their preparation and the PEF reflexive saccades. With the statistical limitations of single case studies we provide some evidence for an abnormally reduced structural connectivity within the defined oculomotor network of each hemisphere. In contrast, the indistinguishable inter-hemispheric structural connectivity between the patient and the healthy control group argues against the inter-hemispheric disconnection hypothesis of OMA. In line with the reduced intra-hemispheric structural connectivity, functional MRI revealed reduced activity in our patient's FEF bilaterally.



Neurogenetik & seltene Erkrankungen

88

TECPR2-associated disease: An overlapping spectrum of hereditary sensory autonomic neuropathy and hereditary spastic paraplegia?

Barbara Brechmann^{1,2}, Sonja Neuser³, Gali Heimer^{4,5}, Ines Brösse², Susanna Schubert³, Lauren O'grady⁶, Michael Zech^{7,8}, Siddharth Srivastava¹, David Sweetser⁶, Yasemin Dincer^{9,10}, Volker Mall^{9,11}, Juliane Winkelmann^{7,8,12}, Christian Behrends¹³, Basil Darras¹⁴, Robert Graham¹⁵, Parul Jayakar¹⁶, Barry Byrne¹⁷, Bat El Bar-Aluma^{4,5}, Yael Haberman^{4,5,18}, Amir Szeinberg^{4,5}, Hesham Mohamed Aldhalaan¹⁹, Mais Hashem²⁰, Amal Al Tenaiji²¹, Omar Ismayl²¹, Asma Al Nuaimi²¹, Karima Maher²¹, Shahnaz Ibrahim²², Fatima Khan²², Henry Houlden²³, Vijayalakshmi Salem Ramakumaran²⁴, Alistair Pagnamenta²⁵, Jennifer Posey²⁶, James R Lupski^{26,27,28,29}, Wen-Hann Tan³⁰, Gehad Elghazali²¹, Isabella Herman^{26,27,28}, Tatiana Munoz³¹, Gabriela Repetto³¹, Angelika Seitz³², Mandy Krumbiegel³³, Maria Cecilia Poli^{31,34}, Usha Kini²⁴, Stephanie Efthymiou²³, Jens Meiler^{35,36}, Reza Maroofian²³, Fowzan Alkuraya^{37,38}, Grace Vassallo³⁹, Charulata Deshpande⁴⁰, Rami Abou Jamra³, Bernt Popp³, Bruria Ben Zeev^{4,5}, Darius Ebrahimi-Fakhari¹

¹Department of Neurology, The F.M. Kirby Neurobiology Center, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States; ²Department of Pediatrics, Hospital for Children and Adolescents, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Deutschland; ³Institute of Human Genetics, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Deutschland; ⁴Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel; ⁵Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁶Division of Medical Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, Massachusetts General Hospital, Boston, United States; ⁷Institute of Neurogenomics, Helmholtz Zentrum München, Munich, Deutschland; ⁸Institute of Human Genetics, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ⁹Social Pediatrics, Department of Pediatrics, Technische Universität München, Munich, Deutschland; ¹⁰Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ), Martinsried, Deutschland; ¹¹kbo-Kinderzentrum München, Munich, Deutschland; ¹²Lehrstuhl für Neurogenetik, Technische Universität München, Munich, Germany Munich Cluster for Systems Neurology (Synergy), Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Deutschland; ¹³Munich Cluster for Systems Neurology (Synergy), Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Deutschland; ¹⁴Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States; ¹⁵Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States; ¹⁶Nicklaus Children's Hospital, Miami, United States; ¹⁷Powell Gene Therapy Center, University of Florida, Gainesville, United States; ¹⁸Cincinnati Children's Hospital Medical Center and the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, United States; ¹⁹Department of Neuroscience, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia; ²⁰Center for Genomic Medicine, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Department of Translational Genomics, Riyadh, Saudi Arabia; ²¹Sheikh Khalifa Medical City, Abu Dhabi, United Arab Emirates; ²²Department of Paediatrics and Child Health, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan; ²³Department of Neuromuscular Disorders, Queen Square Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom; ²⁴Oxford Centre for Genomic Medicine, Oxford, United Kingdom; ²⁵NIHR Biomedical Research Centre, Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ²⁶Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, United States; ²⁷Section of Pediatric Neurology and Developmental Neuroscience, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, United States; ²⁸Texas Children's Hospital, Houston, United States; ²⁹Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, United States; ³⁰Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Boston, United States; ³¹Facultad de Medicina, Clinica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; ³²Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Deutschland; ³³Institute of Human Genetics, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Deutschland; ³⁴Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, United States; ³⁵Department of

Chemistry, Vanderbilt University, Nashville, United States;³⁶Institute for Drug Discovery, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Deutschland;³⁷Department of Anatomy and Cell Biology, College of Medicine, Alfaisal University, Riyadh, Saudi Arabia;³⁸Department of Translational Genomics, Center for Genomic Medicine, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia;³⁹Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, United Kingdom; ⁴⁰Manchester Centre for Genomic Medicine, St Mary's Hospital, Manchester, United Kingdom

Background: Bi-allelic variants in *TECPR2* have been associated with impaired autophagy causing a complex disorder with neurodevelopmental and neurodegenerative features. The few affected individuals identified to date present with intellectual disability (ID), muscular hypotonia, spastic paraplegia, sensory-autonomic neuropathy and sleep apnea. Mostly truncating *TECPR2* variants have been previously published with a genotypic trait in Ashkenazi and Bukharian Jewish populations. The *TECPR2*-associated disease has been proposed as a novel subtype of both hereditary spastic paraplegia (HSP) and hereditary sensory and autonomic neuropathies (HSAN).

Objectives: To characterize the clinical, neuroimaging and molecular spectrum of the *TECPR2*-associated disease and evaluate its proposed classifications as HSAN and HSP.

Methods: Through an international collaboration, 18 individuals from 16 families carrying bi-allelic *TECPR2* variant alleles were identified and assembled in a cohort with ten previously published patients. A cross-sectional analysis was performed to identify core clinical and imaging features. Phenotypes were standardized using Human Phenotype Ontology (HPO) terms. Genetic testing included multi-gene panels, exome (ES) and genome sequencing (GS). Variants were interpreted following American College of Medical Genetics and Genomics classification recommendations with additional *TECPR2*-specific interpretation of *in silico* scores and variant location in the secondary protein structure.

Results: The cohort probands had age at last follow up that ranged between 13 months to 20 years; consanguinity was reported in half of the families (8/16). Patients covered a broad spectrum of ethnicities but were predominantly of Jewish Ashkenazi or Bukharian descent (44%). Shared clinical manifestations included ID (27/27), muscular hypotonia (28/28), hyporeflexia of the lower limbs (23/28) and gait ataxia (19/19). Recurrent respiratory infections (24/26), gastroesophageal reflux (19/26) and nocturnal hypoventilation (13/18) also affected most individuals. Peripheral neuropathy, dysarthria and abnormal facial features were reported in 9/12, 12/14 and 10/13 of individuals. Spasticity was only found in three individuals at the age of 15, 20 and 24 years, indicating a potential age-dependent manifestation.

Review of 16 brain MRI studies defined a thin corpus callosum as a common feature (12/22) and identified mild ventriculomegaly, delayed myelination and diffuse cerebral atrophy in a subset of individuals. EEG was abnormal in 5/16 cases. Among the 18 distinct variants in *TECPR2* in the cohort, half were missense and half truncating variant alleles. Individuals carrying missense variants showed no obvious distinguishable milder clinical phenotype.

Conclusions: The wide neurological manifestations in *TECPR2* patients indicate an involvement of both the central (i.e. cortico-spinal tracts, cerebral cortex, brain stem) and peripheral nervous systems. Spasticity, observed in a subset of individuals, and the ID shared by all individuals are consistent with signs of complex HSP. However, the prominent autonomic dysregulation (i.e. central apnea, recurrent aspirations, gastroesophageal reflux), peripheral neuropathy and hyporeflexia substantiate features of HSAN. The identification of 13 novel variants broadens the spectrum of disease-associated variants in the *TECPR2*-associated HSAN with ID.

Overall, the analysis of the clinical, imaging and molecular phenotype of the *TECPR2*-associated disease provides a framework for assessing disease manifestations, will aid to establish accurate molecular diagnoses and sets the stage for prospective natural history studies.



Myosonographische Mustererkennung bei M. Pompe zur Differentialdiagnostik neuromuskulärer Erkrankungen

Sarah Bernsen¹, Sabrina Wölfel¹, Pawel Tacik¹

¹Uniklinik Bonn, Klinik für neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Morbus Pompe ist eine seltene autosomal-rezessive Glykogenspeichererkrankung, welche durch Mutationen im GAA-Gen auf dem Chromosom 17q25.3 bedingt ist. Infolge dieser Mutationen kommt es zu einer verminderten Aktivität des Enzyms saure alpha-1,4-Glukosidase in den Lysosomen, was zur Akkumulation von Glykogen insbesondere in der Skelett- und Herzmuskulatur sowie in der Leber führt. Abhängig von der residualen Enzymaktivität zeigen sich unterschiedliche klinische Verlaufsformen, mit frühem (infantile und juvenile Form) und späterem Beginn ab der 2. Lebensdekade (adulte Form). Bei der adulten Form (*Late-onset Pompe disease*, LOPD) stehen im Vordergrund eine Schwäche der proximalen Extremitätenmuskeln und der Atemhilfsmuskulatur mit ventilatorischer Insuffizienz. Atypische Befunde mit Ptosis und bulbäre Symptome erweitern die Heterogenität des klinischen Spektrums und erklären die Latenz der Diagnosestellung. Durch den Symptomkomplex und den langsam chronisch-progredienten Verlauf kann der LOPD mit anderen neuromuskulären Erkrankungen verwechselt werden, wie z. B. der amyotrophen Lateralsklerose. Es wurden beim LOPD in der Muskelsonographie spezifische Befallsmuster beschrieben, die eine Abgrenzung zu anderen neuromuskulären Erkrankungen erleichtern kann. Hier zeigen sich u. a. signifikant häufiger pathologische Veränderungen im M. vastus intermedius als im M. rectus femoris (40 vs. 11 %, p=0.03) (1).

Ziele: Diagnostische Abklärung eines 66-jährigen Patienten mit seit 10 Jahren progredienter Luftnot und hyperkapnischem Atemversagen, Dysarthrie und Dysphagie sowie progredienter proximaler beinbetonter Tetraparese ohne eindeutige familiäre Belastung.

Fragestellung: Einsatz der Muskelsonographie innerhalb der regulären Zusatzdiagnostik durch Identifikation spezifischer Befallsmuster zur Abgrenzung zu anderen neuromuskulärer Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose.

Methoden: Es erfolgten folgende diagnostische Verfahren: klinisch-neurologische Untersuchung, Elektromyographie und -neurographie, Muskelsonographie, Liquoranalyse (einschließlich Neurofilamente), biochemische Diagnostik mit Bestimmung der alpha-1,4-Glukosidaseaktivität (Trockenblut) und molekulargenetische Untersuchung.

Ergebnisse: In der neurologischen Untersuchung zeigte sich eine leichtgradige Dysarthrophonie mit eingeschränkter Zungenmotilität, eine proximal und axial betonte Tetraparese Kraftgrad 4/5 nach BMRC mit mäßiger Atrophie der Rumpf- und Schultergürtelmuskulatur sowie der Handmuskulatur und ein paradoxes Atemmuster. In der Elektromyographie wurden pathologische Spontanaktivitäten mit meist länger anhaltenden komplex-repetitiven Entladungen mit Betonung paravertebral und im Bereich des M. vastus lateralis sowie ein chronisch neurogener Umbau nachgewiesen. Muskelsonographisch zeigte sich neben einer diaphragmalen Atrophie eine deutliche isolierte Atrophie und Echogenitätssteigerung des M. vastus intermedius im Vergleich zu den anderen Muskelanteilen des M. quadriceps femoris. Biochemisch fand sich eine signifikant erniedrigte Aktivität der alpha-1,4-Glukosidase und in der humangenetischen Beurteilung konnten die bekannte pathogenen Varianten c.-32-13T>G p.(=) und c.1548G>A p.(Trp516*) im GAA-Gen jeweils im heterozygoten Zustand nachgewiesen werden. Bei dem Patienten wurde eine Enzyersatztherapie begonnen, welches bereits im kurzfristigen Verlauf zu einer Verbesserung der Vitalkapazität führte.

Schlussfolgerungen: 1) M. Pompe stellt eine seltene aber behandelbare Differentialdiagnose zur amyotrophen Lateralsklerose dar. 2) Die Muskelsonographie kann als schnelle und nicht invasive Methode bei der Diagnosefindung aufgrund der spezifischen Mustererkennung hilfreich eingesetzt werden. 3) Dysarthrie und Schluckstörungen können beim M. Pompe vorkommen.

1. Zaidman CM, Malkus EC, Siener C, Florence J, Pestronk A, Al-Lozi M. Qualitative and quantitative skeletal muscle ultrasound in late-onset acid maltase deficiency. *Muscle Nerve*. 2011 Sep;44(3):418-23. doi: 10.1002/mus.22088. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21755514; PMCID: PMC3193541.

Neuropathische Schmerzsyndrome im Sodium Channel Network Aachen (SCNAachen): Phänotyp-Charakterisierung idiopathischer Small Fiber Neuropathien

Greta Peschke¹, Christina Dumke¹, Noortje W.M. van den Braak¹, Regina Broschwitz¹, Maier Andrea¹, Jörg B. Schulz¹, Annegret Quade², Martin Häusler², Roman Rolke³, Annette Lischka⁴, Katja Eggemann⁴, Ingo Kurth⁴, Barbara Namer^{5,6}, Angelika Lampert⁶, Maike Dohrn^{1,7}

¹Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Sektion Neuropädiatrie, Klinik für Neuropädiatrie, Aachen, Deutschland; ³Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Palliativmedizin, Aachen, Deutschland; ⁴Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Institut für Humangenetik, Aachen, Deutschland; ⁵Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF), Forschergruppe Neurowissenschaften, Aachen, Deutschland; ⁶Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Institut für Physiologie, Aachen, Deutschland; ⁷University of Miami, Miller School of Medicine, John P. Hussman Institute for Human Genomics and Department of Human Genetics, Miami, United States

Hintergrund: Small Fiber Neuropathien sind eine ursächlich heterogene Erkrankungsgruppe, bedingt durch Dysfunktion und/oder Degeneration der kleinen A δ - und C-Fasern. Leitsymptom ist der neuropathische Schmerz, vor allem an den distalen Extremitäten, begleitet von einer gestörten Thermozeption, Taubheitsgefühlen und Parästhesien sowie autonomen Beschwerden. Neben häufigeren, erworbenen Ursachen wie Vitamin B12 Mangel, Alkoholabusus oder Diabetes mellitus bleibt die Ätiologie dieser Erkrankung häufig unklar. *Gain-of-function*-Mutationen in Genen, die für Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle kodieren, sind mit Small Fiber Neuropathien assoziiert. Bekannte „sodium channel“ (SCN) Gene sind *SCN9A*, *SCN10A* sowie *SCN11A*, die je nach unterliegendem Pathomechanismus neben neuropathischen Schmerzsyndromen auch mit einer angeborenen Schmerzempfindlichkeit assoziiert sein können.

Ziele: Das Z-Projekt stellt den klinischen Teil des Sodium Channel Network Aachen SCN^{Aachen} dar, welches aus insgesamt neun Teilprojekten besteht und Aspekte der Grundlagenforschung, Translation, Genetik und Bildgebung mit der Klinik verbindet. Ziel des Z-Projekts ist es, Patienten und Patientinnen mit Small Fiber Neuropathien detailliert zu charakterisieren und mögliche ursächliche und/oder Risikogene zu identifizieren. Basierend auf ihren phänotypischen Merkmalen werden geeignete Patienten und Patientinnen an andere Teilprojekte des Verbundes (schmerzvermittelte Potenziale, Mikroneurographie, Geruchsschwellenmessungen, funktionelle MRT- und EEG-Studien zur zentralen Schmerzverarbeitung, Untersuchungen an induzierten Stammzellen und differenzierten Neuronen) vermittelt.

Fragestellungen: Welche Symptomatik weisen SFN-Patienten und SFN-Patientinnen mit SCN-Mutation und ohne nachweisliche Mutation auf? Wie unterscheidet sich der longitudinale Verlauf neuropathischer Schmerzsyndrome? Inwiefern beeinflussen Natriumkanalmutationen das Riechvermögen? Gibt es weitere, bisher noch unbekannte Gene, die ebenfalls mit einer Small Fiber Neuropathie assoziiert sein könnten? Gibt es klinische und/oder genetische Korrelationen mit Konzepten der Small Fiber Dysfunktion versus Degeneration?

Methoden: Eingeschlossen werden Patienten und Patientinnen mit idiopathischer und/oder familiärer Small Fiber Neuropathie. Jeder Patient und jede Patientin wird nach standardisiertem Protokoll sowie mithilfe von Schmerzfragebögen anamnestiziert und klinisch, elektroneurographisch, laborchemisch und genetisch (Whole Exome Sequencing) untersucht. Zur Quantifizierung einer Small Fiber Degeneration untersuchen wir hautbiptisch die distale intraepidermale Nervenfaserdichte. Zudem erfolgen eine Quantitativ Sensorische Testung, eine olfaktorische Testung und ein Sudoscan. Bei Hinweisen auf eine autonome Beteiligung wird diese vertiefend untersucht (Kipptisch-Untersuchung inklusive Herzratenvariabilität, Quantitative Axonreflexprüfung). Ausschlusskriterien sind das Vorliegen einer Large Fiber Polyneuropathie sowie bekannte Neuropathieursachen.

Ergebnisse: Seit Mai 2020 wurden insgesamt 257 Patienten und Patientinnen untersucht, davon 136 Frauen, 70 Männer und 51 Minderjährige. Genetische Analysen wurden bislang an 145 Individuen durchgeführt. 16 davon tragen eine Sequenzvariante von bislang unklarer klinischer Signifikanz in einem der SCN-Gene, deren potenzielle Pathogenität derzeit evaluiert wird. In 27 Fällen stehen aktuell noch Befunde aus.



Schlussfolgerungen: Small Fiber Neuropathien bereiten einen hohen Leidensdruck. Ursächlich sind sie noch weitgehend unverstanden. Innerhalb des Sodium Channel Networks Aachen SCN^{Aachen} untersuchen wir auf molekularer, zellulärer, systemischer und klinischer Ebene, wie spannungsabhängige Natriumkanäle zur Schmerz Wahrnehmung beitragen. Das Z-Projekt bietet hierbei die Möglichkeit einer detaillierten Charakterisierung neuropathischer Schmerzsyndrome und assoziierter Phänomene. Wir möchten darüber hinaus das Bewusstsein für Small Fiber Neuropathien schärfen. Bis Februar 2023 sollen insgesamt 300 Patienten und Patientinnen in das Projekt eingeschlossen werden.

Aufgrund des Zusammenwirkens der Klinik für Neurologie und der Sektion für Neuropädiatrie können Patienten und Patientinnen jeden Alters eingeschlossen werden. Bitte zögern Sie nicht, interessierte Patienten und Patientinnen an uns zu verweisen (gpschke@ukaachen.de bzw. kinderneurologie@ukaachen.de).

208

Trientine tetrahydrochloride versus DPA for the management of patients with Wilson Disease: Results from the CHELATE Trial a year after randomisation

Ulrike Reuner¹, Gerald Denk², Karl Heinz Weiss³

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ²Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland; ³Krankenhaus Salem der Evangelischen Stadtmission, Innere Medizin, Heidelberg, Deutschland

Background: Treatment of Wilson Disease (WD) with chelating agents such as d-Penicillamine (DPA) or trientine prevents the pathologic accumulation of copper by decreasing the pathologic accumulation of copper through binding and removal of circulating non-ceruloplasmin bound copper (NCC). Up to now, there are no prospective controlled studies comparing DPA with trientine.

Aim: The aim of the study is to determine if maintenance therapy of adults with WD using a novel trientine tetrahydrochloride formulation (TETA4) is safe and effective compared to DPA.

Method: We conducted a multicentre, non-inferiority controlled trial comparing TETA4 with DPA in clinically stable (predefined over a 12 wk observation period) adult WD patients (Leipzig score ≥ 4) on DPA. Patients were randomised to either continue DPA (n= 27) or TETA4 (n=26) with mg for mg dosing. Treatment efficacy was evaluated from repeated measures using a generalised linear model of serum NCC.

This was assessed using liquid chromatography inductively coupled plasma mass spectroscopy (LC-ICP-MS), 24-h urinary copper excretion (UCE) and blinded clinical assessment at 24 weeks post randomisation compared to baseline. Subjects were monitored by laboratory and clinical evaluation, including neurological assessment (UWDRS).

After the primary endpoint at 24wk, subjects entered an extension phase continuing with allocated therapy for a further 24wk.

Results: The mean (95 % CI) difference in serum NCC after 24wk and 48wk was - 9.1 (-24.2, 6.1) mcg/L and - 15.5 (-34.5, 3.6) mcg/L respectively; (non-inferiority margin -50 mcg/L). At 24 wk post randomisation UCE was lower with TETA4, mean (95 %CI) difference 237.5 (115.6, 359.4) mcg/24hr. At baseline and at 48wk mean (SD) UWDRS score was 14.2 (23.2) vs. 8.3 (11.4) and 14.2 (18.3) vs. 8.8 (7.8) for DPA and TETA4 respectively. Data on liver tests, changes in clinical condition were all either not clinically or statistically different from baseline. There were 5 SAEs with DPA; none for TETA4. All AEs resolved and were mild to moderate in nature.

Conclusions: TETA4 is effective and well tolerated in the maintenance treatment of adult WD, and non-inferior to DPA. Serum NCC is controlled despite lower post-treatment UCE when compared with DPA over 48wk. There was no difference in neurological assessments over time. (Funded by Orphan SA, France; ClinicalTrials.gov number: NCT03539952). Figure: Unified Wilson Disease Rating Scale all subjects pre and post randomisation to primary endpoint (1a) and individual spaghetti plots by treatment group (1b and 1c) over 60 weeks.

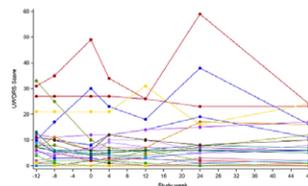
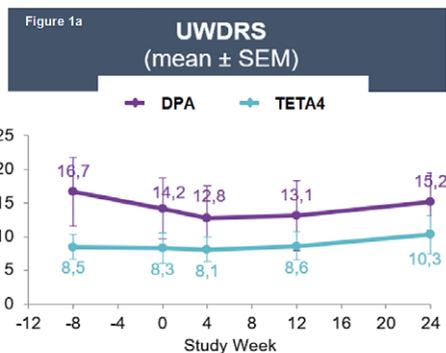


Figure 1b . UWDRS Score (TETA4)

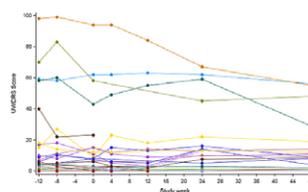


Figure 1c . UWDRS Score (DPA)

Figures 1a, 1b and 1c.

211

Patisiran in Patients with hATTR Amyloidosis Post-Orthotopic Liver Transplant: 12-month Results

Francisco Muñoz-Beamud¹, Teresa Coelho Coelho², Julian Gillmore³, David Adams⁴, Anna Mazzeo⁵, Jonas Wixner⁶, Violaine Planté-Bordeneuve⁴, Laura Lladó⁷, Seth Arum⁸, Matthew T White^{8,9}, Hartmut Schmidt⁹

¹Huelva, Internal Medicine, Hereditary Amyloidosis Unit, Department of Internal Medicine, Juan Ramón Jiménez Hospital, Huelva, Spain; ²Porto, Porto, Portugal; ³London, Centre for Amyloidosis & Acute Phase Proteins Division of Medicine (Royal Free Campus) University College London, London, United Kingdom; ⁴Paris, Neurology, Paris, France; ⁵Messina, Messina, Italy; ⁶Umeå, Umeå, Sweden; ⁷Barcelona, Barcelona, Spain; ⁸Cambridge, Cambridge, United States; ⁹Essen, Essen, Deutschland

Background: Hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis, also known as ATTRv amyloidosis, is a progressive disease. Orthotopic liver transplant (OLT) eliminates circulating variant transthyretin (TTR) to slow progression in early-stage hATTR amyloidosis. Patisiran reduces production of variant and wild-type TTR and was shown to halt or reverse polyneuropathy and improve quality of life (QOL) in the APOLLO study in patients who had not undergone OLT.

Methods: Phase 3b open-label study (NCT03862807) to evaluate the safety and efficacy of patisiran in patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy progression post-OLT. Patients received patisiran 0.3 mg/kg IV q3w for 12 months.

Results: Twenty-three patients received patisiran. Median age was 58.0 years, 13 (56.5%) were male, and 15 (65.2%) had the V30M variant. Mean (SD) time from OLT to first patisiran dose was 9.4 (5.1) years; patients received a wide variety of immunosuppression regimens. Patisiran elicited a rapid, sustained reduction in serum TTR levels, with a median percent reduction from baseline (average of Month 6 and 12) of 91.0% [95% CI, 86.1-92.3]. Patisiran improved neuropathy, QOL, and autonomic symptoms from baseline to Month 12, as shown by negative mean changes in Neuropathy Impairment Score (mean [SEM] -3.7 [2.7]), Norfolk QOL-Diabetic Neuropathy (mean [SEM] -6.5 [4.9]), and Composite Autonomic Symptom Score-31 (least-squares mean [SEM] -5.0 [2.6]), respectively. Disability and nutritional status measures stabilized.



All patients experienced ≥ 1 adverse event (AE), which were mostly mild or moderate in severity. Five (21.7%) patients experienced ≥ 1 serious AE, with 1 considered related to patisiran. Liver function tests were normal in most patients. One patient experienced transplant rejection, consistent with inadequate immunosuppression, deemed unrelated to patisiran by the investigator. The patient remained on patisiran and completed the study.

Conclusion: Patisiran reduced serum TTR levels, was well-tolerated, improved neuropathy and QOL, and stabilized key impairment measures in patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy progression post-OLT.

213

HELIOS-A: Study of Vutrisiran in Patients with hATTR Amyloidosis

David Adams¹, Ivailo L Tournev², Mark S Taylor³, Violaine Planté-Bordeneuve⁴, Theresa Coehlo⁵, John L Berk⁶, Alejandra González-Duarte⁷, Julian D Gillmore⁸, Soon-Chai Low⁹, Yoshiki Sekijima¹⁰, Laura Obici¹¹, Chongshu Chen¹², Prajakta Badri¹², Seth Arum¹², John Vest¹², Michael Polydefkis¹³

¹Neurology Department, APHP, CHU Bicêtre, INSERM U1195, Université Paris-Saclay, Paris, France; ²Clinic of Nervous Diseases, University Hospital Aleksandrovska, Department of Neurology, Medical University – Sofia, Sofia, Bulgaria; ³Department of Clinical Immunology and Allergy, Westmead Hospital and Westmead Clinical School, University of Sydney, Sydney, Australia; ⁴Neurology – Amyloid network, CHU Henri Mondor – Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France; ⁵Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal; ⁶Boston Medical Center, Boston, United States; ⁷Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico-Stadt, Mexico; ⁸National Amyloidosis Centre, University College London, Royal Free Hospital, London, United Kingdom; ⁹Division of Neurology, Department of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia; ¹⁰Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Nagano, Japan; ¹¹12Amyloidosis Research and Treatment Centre, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, Pavia, Italy; ¹²Anylam Pharmaceuticals, Cambridge, United States; ¹³Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, United States

Background: Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR) is a fatal, multisystem disease. Vutrisiran, an investigational RNA interference therapeutic that targets variant and wild-type TTR, was assessed in the Phase 3, HELIOS-A study (NCT03759379).

Methods: Patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy were randomized (3:1) to vutrisiran (25 mg subcutaneous injection every 3 months) or patisiran (0.3 mg/kg intravenous infusion every 3 weeks), a reference comparator. The placebo group (n=77) from the APOLLO study was the external control. The primary endpoint: change from baseline in neuropathy (mNIS+7) at Month 9, versus external placebo.

Results: 164 patients randomized (vutrisiran, n=122; patisiran, n=42). As reported previously, at 9 months vutrisiran significantly improved mNIS+7 versus external placebo (Figure); improvement was maintained until 18 months (secondary endpoint). Vutrisiran met all other secondary endpoints, with significant improvements in quality of life (Norfolk QOL-DN) and gait speed (10-meter walk test) at Months 9 and 18, and in nutritional status (mBMI) and disability (R-ODS) at Month 18, versus external placebo. Vutrisiran achieved robust, sustained TTR reduction across 18 months, which was non-inferior to patisiran. Most adverse events with vutrisiran were mild or moderate, with no drug-related discontinuations or deaths.

Discussion: Vutrisiran significantly improved multiple important disease-relevant endpoints, versus external placebo, and demonstrated an acceptable safety profile.

Conclusion: Vutrisiran may provide benefit across important hATTR amyloidosis disease manifestations.

Polygenic risk score and lifestyle factors are associated with age at onset in patients with Parkinson's disease

Carolin Gabbert¹, Theresa Lüth¹, Inke Regina König², Amke Caliebe³, Sebastian Koch³, Björn-Hergen Laabs³, Christine Klein¹, Joanne Trinh¹

¹Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; ²Universität zu Lübeck, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Lübeck, Deutschland; ³Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Kiel, Deutschland

Background: Genetic, environmental, and lifestyle factors can affect the manifestation of Parkinson's disease (PD) as well as the age at onset (AAO).

Goal: To investigate the relationship between the Parkinson's disease polygenic risk score (PRS), environmental and lifestyle factors, and AAO in patients with PD.

Questions: Does the PRS affect AAO in patients with PD, and can this additionally be influenced by lifestyle factors such as smoking and caffeine?

Methods: In our study, we included 2,607 patients with PD from the AMP-PD cohort. In addition, patients with PD from the Fox Insight cohort (n=10,527) and AMP-PD (n=1,451) will be included in future analyses. Genotypes were obtained from whole-genome sequencing data. PD polygenic risk score analysis was performed based on a previously published list of PRS variants by Nalls et al. associated with PD risk. In addition, lifestyle factors such as smoking and drinking caffeinated beverages were assessed with the PD risk factor questionnaire (PD-RFQ). To determine potential associations between PRS, smoking, and drinking caffeine with AAO, we performed generalized linear models.

Results: For patients with PD, the PRS was associated with AAO ($p < 1 \times 10^{-5}$, $\beta = -1707.23$, $SE = 377.35$). The lower the PRS, the later the AAO. When smoking was included in the model it showed a positive association with AAO ($p < 1 \times 10^{-5}$, $\beta = 3.00$, $SE = 0.51$) while drinking caffeine was negatively associated with AAO ($p = 0.04$, $\beta = -2.26$, $SE = 1.10$). However, the effect of caffeine was not robust after adjusting for multiple testing. There was no interaction between the PRS and these two investigated lifestyle factors.

Conclusions: Our data suggest that PD risk variants, smoking, and caffeine consumption are associated with AAO in patients with PD. No interaction between PRS and lifestyle factors was evident. The results strengthen the importance of investigating the mechanisms between genetics, environment, and lifestyle further.



293

A Case series of atypical presentation and severe neuropathy in Wildtyp-ATTR Amyloidosis

Helena Pernice^{1,2}, Gina Barzen^{2,3}, Elise Scherret², Tabea Schielke², Elisabeth Blüthner^{2,4}, Fabian Knebel^{2,3,5}, Sebastian Spethmann^{2,3}, Daniel Messroghli^{2,6,7}, Bettina Heidecker^{2,8}, Anna Brand^{2,3}, Christoph Wetz^{2,9}, Carsten Tschöpe^{2,7,10}, Katrin Hahn^{1,2}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Amyloidosis Center Charité Berlin (ACCB), Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; ⁵Sana Klinikum Lichtenberg, Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie, Berlin, Deutschland; ⁶Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Berlin, Deutschland; ⁷Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Kardiologie – Campus Virchow, Berlin, Deutschland; ⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Kardiologie – Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland; ⁹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Nuklearmedizin, Berlin, Deutschland; ¹⁰Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, BIH Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Deutschland

Background: Transthyretin Amyloidosis can be acquired (ATTRwt) or inherited (ATTRv). While ATTRv often presents with polyneuropathy, patients with ATTRwt amyloidosis typically show cardiomyopathy. Recent studies have shown that mild distal symmetric polyneuropathy plays a role in ATTRwt, too. However, a rising number of patients with severe progressive neuropathy or other extracardial manifestations is still without therapeutic options, for available therapies for ATTRwt are restricted to treatment of cardiomyopathy.

Objective: This case series aims at pointing out the relevance and clinical characteristics of atypical presentations of ATTRwt amyloidosis such as severe polyneuropathy or gastrointestinal manifestations with no or little cardiac involvement. As approved treatments lack inclusion of this group of patients, it is of paramount importance to take into account these new insights for available treatment as well as future therapeutical considerations as well as to gain new perspectives on pathophysiology and prognosis.

Methods: Within the multidisciplinary Amyloidosis Center Charité Berlin, Germany (ACCB), patients with suspected and diagnoses ATTRwt were characterized extensively using a standardized protocol including neurological examination, standardized questionnaires, histology of biopsy specimen of affected tissues, DPD-szintigraphy, magnetic resonance imaging, echocardiography, and laboratory examinations.

Results: Several patients of our register study showed moderate to severe neuropathy and partially dramatic progression of polyneurpathic symptoms over time despite negative genetics and prove of TTR-amyloid in muscle or nerve biopsies. Interestingly, even patients on therapy with tafamidis showed progressive polyneuropathy.

Conclusions: Within our amyloidosis register study we found new insights into clinical presentations with severe progressive polyneuropathy and only minor or no cardiological manifestations. These findings impose new considerations for therapeutical developments, as available treatments are not yet applicable for patients without cardiac involvement. Furthermore, while good effects of tafamidis have been described for cardiomyopathy, we found several patients with progression of polyneuropathy under treatment, suggesting that tafamidis may not be as effective on polyneuropathy as on cardiomyopathy.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität adulter 5q-SMA-Patientinnen und -Patienten unter Nusinersentherapie

Camilla Wohnrade¹, Ann-Kathrin Velling¹, Lucas MIX², Claudia D. Wurster², Albert C. Ludolph², Dorothee Lulé², Alma Osmanovic^{1,3}, Susanne Petri¹, Olivia Schreiber-Katz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) stellt als Motoneuronenerkrankung die zweithäufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung im Kindesalter dar. Sie wird durch Mutationen im *survival of motor neuron (SMN)1*-Gen auf Chromosom 5q hervorgerufen. Die Krankheitsschwere wird vorwiegend von der Anzahl der *SMN2*-Kopien, einem Homolog des *SMN1*-Gens, beeinflusst. Die Wirksamkeit neuer therapeutischer Ansätze, allen voran des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen, konnte anhand von Verbesserungen der motorischen Funktionen auch bei adulten Patienten und Patientinnen inzwischen gut belegt werden. Inwiefern die Therapie andere Endpunkte wie bspw. die Lebensqualität beeinflusst, ist bislang kaum untersucht.

Ziele: Ziel dieser Studie war die Charakterisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gLQ) adulter 5q-SMA-Patienten und -Patientinnen unter der Therapie mit Nusinersen mittels der EuroQoL-Five Dimension-Five Level Scale (EQ-5D-5L) und der Short Form health survey (36) (SF-36).

Fragstellung: Was sind die Einflussfaktoren auf die gLQ adulter Patienten und Patientinnen mit SMA und wie verändert sich diese unter Therapie?

Methoden: In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde die gLQ adulter 5q-SMA-Patienten und -Patientinnen (N=39) mittels der generischen Instrumente EQ-5D-5L und SF-36 untersucht. Der EQ-5D-5L unterscheidet fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit), die anhand eines länderspezifischen Datensatzes in einen Indexwert transformiert werden (-0,661 (schlechteste) bis 1 (beste Gesundheit)). Der SF-36 bildet die gLQ in Form von acht Dimensionen ab (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden), die jeweils mit 0 (schlechteste) bis 100 (beste Gesundheit) Punkten bewertet werden. Sozio-demographische Charakteristika und motorische Funktionen (gemessen mit dem Revised Upper Limb Module (RULM) und der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HF MSE)) wurden mit der gLQ korreliert sowie der Verlauf der gLQ anhand der EQ-5D-5L (N=34) unter 18-monatiger Therapie mit Nusinersen untersucht.

Ergebnisse: Anhand des EQ-5D-5L-Indexwertes ließ sich innerhalb der untersuchten Patienten und Patientinnen eine Gruppe mit guter gLQ (>0,679) von einer Gruppe mit schlechter gLQ (<0,259) unterscheiden. Die Gruppe mit guter gLQ bestand zu 90 % aus Typ III und IV SMA-Patienten und -Patientinnen mit ≥ 4 *SMN2*-Kopien, die keine Skoliose aufwiesen und keinen Rollstuhl benötigten. RULM und HF MSE waren in dieser Gruppe signifikant besser. Im SF-36 wurden Körperliche Funktionsfähigkeit (Median=5), Körperliche Rollenfunktion (Median=50), Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Median=52) und Vitalität (Median=55) als relevant beeinträchtigte Dimensionen identifiziert, während die gLQ in den Dimensionen Emotionale Rollenfunktion und Körperliche Schmerzen kaum eingeschränkt war (Median=100).

In der Dimension Körperliche Funktionsfähigkeit wurde analog zum EQ-5D-5L eine bessere Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit Typ III/IV SMA, ≥ 4 *SMN2*-Kopien, ohne Skoliose, Beatmung oder Rollstuhlverwendung und besserem RULM und HF MSE berichtet. Eine bessere Lebensqualität in den Dimensionen Vitalität und Psychisches Wohlbefinden hingegen war mit < 4 *SMN2*-Kopien, Rollstuhlverwendung und niedrigerem RULM (Vitalität) bzw. dem Fehlen von Depressionen (Vitalität und Psychisches Wohlbefinden) assoziiert.

Während 18 Monaten Nusinersentherapie zeigte sich die gLQ (EQ-5D-5L-Indexwert sowie die SF-36 Dimensionen) stabil. Lediglich die Allgemeine Gesundheitswahrnehmung zeigte sich transient signifikant gebessert (Behandlungsmonat 14 vs. Baseline).



Schlussfolgerungen: Für die eingeschränkte gLQ adulter 5q-SMA-Patienten und -Patientinnen sind vor allem körperliche Aspekte relevant, dementsprechend stellen Krankheitsschwere und motorische Funktionen die wichtigsten Einflussfaktoren dar. Um beurteilen zu können, ob sich parallel zu den motorischen Funktionen auch die gLQ unter Therapie verbessert, bedarf es neuer, krankheitsspezifischer Instrumente zur Erfassung der gLQ bei SMA.

345

A novel progeroid Wiedemann-Rautenstrauch syndrome-like phenotype with dilated cardiomyopathy

Lisa Cardellini¹, Angela Maria Kaindl¹, Denise Horn², Vera Raile¹

¹Charité Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie und Sozialpädiatrisches Zentrum mit Deutschem Epilepsiezentrum für Kinder- und Jugendliche an der Charité, Institut für Zell- und Neurobiologie, Neuropädiatrie - SPZ, Berlin, Deutschland; ²Charité Campus Virchow-Klinikum, Inst. für Med.Genetik und Humangenetik, Inst. für Med.Genetik und Humangenetik, Berlin, Deutschland

Background: Wiedemann-Rautenstrauch syndrome (WRS) is a rare autosomal recessive neonatal progeroid disorder caused by biallelic variants in the RNA polymerase III, subunit 3 gene *POL3A*. WRS is characterized by prenatal and postnatal growth retardation, short stature, characteristic cranial features (widened fontanelles, pseudohydrocephalus, prominent scalp veins), lipodystrophy, teeth abnormalities, hypotonia, cognitive impairment and reduced life expectancy.

Case presentation: We report on an 8-month-old infant with progeroid appearance, dystrophy and senile facies. He was born by elective cesarean section at term as the second child of consanguineous, healthy parents. The pregnancy was uneventful apart for a maternal gestational diabetes. Growth retardation was apparent already in utero and remained poor postnatally. The anthropometric data were weight 2415 g (-2.11 z), length 47 cm (-1.83 z), head circumference 31,5 cm (-2.5 z), BMI: 10,9 kg/m² (-1.36z). The neonate had muscular hypotonia, triangular facial appearance, convex nasal profile, pinched nose, small mouth, six congenital teeth, mandibular retrognathia, raised earlobes, cryptorchidism, bilateral hip dysplasia, bilateral congenital cataracts, suspected posterior persistent hyperplastic primary vitreous, a bilateral microphthalmia.

Echocardiography revealed a PFO and an ASD II. By the age of 2 months, the patient had developed a dilated cardiomyopathy, currently treated with diuretics and beta-blockers. Neurodevelopment was delayed. He showed a social smile and short follow-up eye movements at the age of 2 months, spontaneous vocalization and grabbing of objects at the age of 4 months. Muscular hypotonia is generalized but affects predominantly the trunk and upper extremities. No head control was attained by eight months-of-age, and feeding occurs partly by bottle and partly via gastrostube.

Investigation: Given the clinical suspicion of a neonatal progeroid syndrome, in particular WRS, genetic analysis was initiated. The results of chromosome analysis, microarray, panel sequencing of genes associated with cardiomyopathy (*AARS2, ACAD9, ACADM, ACADVL, AGK, COX15, CPT1A, CPT2, DSC2, DSP, GLA, JUP, LAMP2, MTO1, RAF1, SCO2, SDHA, SLC22A5, SLC25A20, SLC25A3, TFAZZIN, TMEM70*), and trio whole exome sequencing were unremarkable. In particular, no variants in genes associated with progeroid syndromes were detected. The analysis of gen *POL3A* gene showed a heterozygous variant without clinical relevance. The MLPA analysis could potentially shine a light on additional deletions but this has not yet been done. A genome analysis of the family on research basis is still pending.

Discussion: We present a newborn with clinical symptoms of WRS and a dilated cardiomyopathy that does not carry a pathogenic variant in the WRS-associated gene *POL3A* or other progeroid syndromes. The association of the clinical features of a progeroid syndrome and a dilated cardiomyopathy have not been published, indicating a new disease entity.

Apolipoprotein E haplotypes and the age at onset in Huntington's disease and Spinocerebellar Ataxia Type 3

Charlotte Meyer¹, Leah Czisch¹, Rahel-Maria Burger¹, Jaqueline Jung¹, Priscila Pereira Sena¹, Laura Bannach Jardim², Maria Luiza Saraiva-Pereira³, Marcondes C. França Jr.⁴, Carlos R. Gordon⁵, Mario R. Cornejo-Olivas⁶, Thorsten Schmidt¹

¹University of Tuebingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tuebingen, Deutschland; ²Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁴Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil; ⁵Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁶Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Peru

Background: Polymorphisms of *Apolipoprotein E* (*APOE*) gene modulate risk for a variety of neurodegenerative and vascular diseases. *APOE* has also been identified as a factor that correlates with cognitive function in old age. It plays a significant role in maintaining lipid homeostasis in both the periphery and brain. Recent evidence indicates that the impact of *APOE* haplotype on disease risk may be due to an impact on oxidative stress or the immunomodulatory/anti-inflammatory properties of *APOE*. *APOE* is polymorphic with three major alleles, *APOE-ε2*, *APOE-ε3ε3* and *APOE-ε4ε4*. These allelic forms differ in *APOE* structure and function.

Huntington's Disease (HD) and Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3/Machado-Joseph Disease, MJD) are late-onset, progressive, neurodegenerative disorders caused by unstable trinucleotide (CAG) repeat expansions. The age at onset (AAO) of both diseases is inversely correlated with the CAG-repeat length in the respective genes.

Goals: Only part of the variation in AAO is explained by CAG-repeat length, suggesting that the AAO is modified by other factors as well. Identifying factors which modify AAO would allow to optimize patient treatment and contribute to the understanding of pathophysiology of HD and SCA3.

Question: Several genetic and environmental factors have been analyzed as potential modifiers of AAO. Because of the multifunctional nature of *APOE* and the impact of *APOE* gene polymorphism on the AAO of other neurodegenerative diseases, *APOE* haplotypes are promising candidates for modifying the AAO in SCA3 and HD.

Methods: We developed a melting curve-based genotyping method to genotype two single nucleotide polymorphisms of *APOE* which determine the haplotype of *APOE*. PCR-based Sanger sequencing was used as the reference method for *APOE* genotyping.

Results and Conclusions: *APOE* haplotypes were analyzed in a cohort of European and South American SCA3 patients as well as South American HD patients. Our data highlights the relevance of *APOE* haplotypes for AAO in microsatellite expansion diseases and may also give further insight to the role of *APOE* in the aging process.



416

Fallbericht: Xeroderma pigmentosum/Cockayne-Syndrom (XP/CS)-Komplex mit spätem Beginn neurologischer und psychiatrischer Symptome

Christoph Kamm¹, Ales Dudeseck¹, Saskia Biskup²

¹Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; ²CeGaT, Tuebingen, Deutschland

Hintergrund: Xeroderma pigmentosum/Cockayne Syndrom (XP/CS)-Komplex ist eine äußerst seltene, z.T. multisystemische Erkrankung, bei der sowohl dermatologische als auch neurologische und psychiatrische Symptome auftreten können. Ursächlich sind homozygote oder compound heterozygote Mutationen in mehreren Genen (bei XP: u. a. XPA, XPB/ERCC3 und XPF/ERCC4, bei CS: u. a. CSA/ERCC8 und CSB/ERCC6), die für Proteine kodieren, die an DNA-Reparaturvorgängen beteiligt sind. Diese führen zu einem sehr breiten phänotypischen Spektrum. CS ist eine multisystemische Erkrankung mit Beteiligung von u. a. Haut, Knochen, Gelenken, Muskulatur, Nervensystem, wohingegen bei XP dermatologische (starke Photosensitivität und ein erheblich erhöhtes Risiko für maligne Hauttumore) sowie bei ca. 30 % der Patienten und Patientinnen auch neurologische Symptome auftreten.

Ziele: Anhand einer Fallbeschreibung einer Patientin, bei der die Diagnose erst verzögert gestellt wurde, Darstellung und Erweiterung des phänotypischen Spektrums des XP/CS-Komplexes, insbesondere bei spät beginnender neurologischer Symptomatik.

Methoden: Molekulargenetische Diagnostik, u. a. mit Repeat-Analysen des *HTT*-Gens, des *FMR1*-Gens und der Gene *C9orf72* und *JPH3* sowie Next Generation Sequencing (NGS)-Panel-Diagnostik mit Exom-Anreicherung (Gene: *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *MAPT*, *CHMP2B*, *CSF1R*, *GRN*, *TARDBP*, *VCP*, *NOTCH3*, *FUS*, *TBK1*, *NPC1*, *NPC2*, *SQSTM1*, *UBQLN2*, *TREM2* und *ERCC4*), gefolgt von Sanger-Sequenzierung des *ERCC4*-Gens.

Ergebnisse: Vorgestellt wird der Fall einer 39jährigen Patientin, die seit dem 35. Lebensjahr langsam progrediente Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, eine Gangunsicherheit mit rezidivierenden Stürzen und unwillkürliche bzw. „ruckartige“ Bewegungen bemerkt hatte. Im Verlauf kamen eine depressive und wahnhaft-produktive Symptomatik, die sich innerhalb weniger Tage entwickelte, sowie passager auch eine choreatiforme Bewegungsstörung hinzu. Klinisch-neurologisch zeigten sich ein leichtes cerebelläres Syndrom mit Dysarthrie, Okulomotorikstörung und Gangataxie, ein leichtes pyramidales Syndrom und eine Apraxie. Familienanamnestisch wurden keine neurologischen, psychiatrischen oder Hautkrebserkrankungen berichtet. cMRT-bildmorphologisch zeigte sich eine infratentoriell betonte kortikale und subkortikale Atrophie mit Betonung des Hirnstamms inklusive des Mittelhirns und des Kleinhirns. Eine neuropsychologische Testung zeigte deutliche kognitive Defizite mit Verlangsamung sowie Auffassungs- und Konzentrationsstörungen (MMST 26/30 Punkten). Darüber hinaus bestanden ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, eine exokrine Pankreasinsuffizienz, eine primäre Ovarialinsuffizienz und Skelettanomalien mit verkürzten Metacarpalia, Skoliose sowie Kleinwuchs. Mittels molekulargenetischer Diagnostik wurden schließlich biallelische, wahrscheinlich compound heterozygote Mutationen im *ERCC4*-Gen identifiziert: c.2395C>T, p.Arg799Trp und c.580_584+delCCAAGG, p.?. Auf explizite Nachfrage hin berichtete die Patientin auch über eine bereits seit der Kindheit bestehende ausgeprägte Lichtempfindlichkeit mit wiederholtem Sonnenbrand und Blasen- bzw. Pustelbildung. Ein Basalzellkarzinom des rechten lateralen Nasenflügels wurde reseziert.

Schlussfolgerungen: Bislang wurden weltweit ca. 50 Patienten und Patientinnen mit XP/CS-Komplex berichtet, wobei XP-F aufgrund von Mutationen in *ERCC4* bei Kaukasiern extrem selten ist, ebenso wie damit assoziierte neurologische Symptome. Die beiden oben genannten *ERCC4*-Mutationen wurden in dieser Kombination bislang erst bei einer einzigen Patientin (Carré et al., *J Neuro Sci* 2017) mit einem ähnlichen Phänotyp beschrieben.

Dieser Fall illustriert, dass der XP/CS-Komplex in der Differentialdiagnose einer cerebellären Ataxie mit Beginn im Erwachsenenalter berücksichtigt werden sollte, insbesondere in Kombination mit kognitiven Defiziten, psychiatrischen Symptomen und Hyperkinesen, und dass die Stellung der Diagnose Voraussetzung ist für konsequente dermatologische Vorsorgeuntersuchungen, protektive Maßnahmen bezüglich kutaner Neoplasien und ggf. entsprechende Therapien.

A variant in *DPP6* may act as a modifier of penetrance in *THAP1*-linked dystonia

Jennifer Jieni Song^{1,2}, Axel Künstner², Sokhna Haissatou Diaw¹, Fabian Ott², Simone Zittel³, Agata Gajos⁴, Frauke Hinrichs⁵, Vladimir Kostic⁵, Christine Klein¹, Philip Seibler¹, Hauke Busch², Katja Lohmann¹

¹University of Lübeck, Institute of Neurogenetics, Lübeck, Deutschland; ²University of Lübeck, Institute of Experimental Dermatology and Institute of Cardiogenetics, Lübeck, Deutschland; ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurology, Hamburg, Deutschland; ⁴Medical University of Lodz, Department of Extrapyrarnidal Diseases, Lodz, Poland; ⁵University of Belgrade, Department of Neurology, Belgrade, Serbia

Background: Dystonia is a rare clinically and genetically heterogeneous movement disorder. Mutations in the *THAP1* gene can lead to an isolated, generalized form of dystonia. However, only 50-60 % of the mutation carriers develop dystonia (DYT-THAP1) with variable expressivity, while others remain unaffected. The factors modifying penetrance and expressivity remain mostly elusive. Because *THAP1* encodes a transcription factor, the reduced penetrance could be explained by different expression of target genes. We hypothesized that genomic alterations in differentially expressed genes could underlie the differential expression and thus contribute to the reduced penetrance.

Aim: To evaluate the role of genetic variants in differentially expressed genes between manifesting (MMCs) and non-manifesting mutation carriers (NMCs) of *THAP1* mutations as well as controls (without dystonia, without *THAP1* mutation), thereby gaining insights into the related molecular changes.

Objective: To identify variants that could explain the reduced penetrance in DYT-THAP1 using a multi-omics approach, including transcriptome, and genome data.

Methods: Transcriptome and genome data generated within the Research Unit FOR2488 (PMID:33547842) was used. We selected the 80 most differentially expressed genes from transcriptome data of 5 MMCs and 5 NMCs (from 3 families) and 9 controls from induced pluripotent stem cell-derived neuronal precursor cell cultures. Next, we looked for genetic variants in these 80 genes (+/-5kb) in the genome data of the respective individuals and filtered for rare, potentially deleterious variants (minimal coverage >20, CADD score >15) that were exclusively present in the MMCs or NMCs, respectively. Candidate variants were confirmed by Sanger sequencing in all 18 available family members from the three families. The most promising candidate variants were also sequenced in two additional *THAP1* families (3 MMCs, 7 NMCs, 1 control). Further, we used RT-qPCR and PCR to verify differential expression between MMCs, NMCs, and controls, and to test for alternative splicing in cortical neurons.

Results: *DPP6* was among the top 80 differentially expressed genes (MMCs vs. controls; $p=0.0003$, effect size=-2.6), and there was an indication for the usage of different transcripts between MMCs and controls. A rare variant (rs142237855) in intron 1 of this gene was found in all MMCs and 2 controls without *THAP1* mutation from 2 families but neither in NMCs nor in the other 3 families. *DPP6* was shown to be predominantly expressed in the brain and to promote cell surface expression of the potassium channel Kv4, thereby modifying dendritic excitability of neurons (PMID:30874922).

Variants in *DPP6* or autoantibodies against *DPP6* have been linked to several neurological conditions, including neuroleptic-induced tardive dyskinesia (PMID:21826085), parkinsonism, or tremor (PMID:29053777). qPCR confirmed highest expression of *DPP6* in MMCs, lowest in controls, and NMCs falling in between these two groups. Analysis for alternative splicing showed highly variable expression patterns in terms of fragment size and intensities upon RT-PCR in MMCs, NMCs, and controls.

Conclusion: Our data suggest a possible modifying role for a non-coding variant in *DPP6* on penetrance of *THAP1* mutations. Further analysis of *DPP6* and its isoforms is needed to evaluate the orchestrated action of *DPP6* and *THAP1* and the dysregulated pathways involved.



Long-term follow-up of cipaglucosidase alfa/miglustat in ambulatory patients with Pompe disease: an open-label Phase I/II study (ATB200-02)

Benedikt Schooser¹, Priya Kishnani², Drago Bratkovic³, Paula R. Clemens⁴, Ozlem Goker-Alpan⁵, Xue Ming⁶, Mark Roberts⁷, Matthias Vorgerd⁸, Kumaraswamy Sivakumar⁹, Ans T. van der Ploeg¹⁰, Mitchell Goldman¹¹, Jacquelyn Wright¹¹, Fred Holdbrook¹¹, Vipul Jain¹¹, Sheela Sitaraman¹¹, Yasmine Wasfi¹¹, Tahseen Mozaffar¹², Barry J. Byrne¹³

¹Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Deutschland; ²Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, United States; ³PARC Research Clinic, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, South Australia, Australia; ⁴Department of Neurology, University of Pittsburgh School of Medicine, Division Chief, Neurology, Medical Service Line, VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania, United States; ⁵Lysosomal and Rare Disorders Research and Treatment Center, Fairfax, Virginia, United States; ⁶Neurology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey, United States; ⁷Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, United Kingdom; ⁸Department of Neurology, University Hospital Bergmannsheil, Heimer Institute for Muscle Research, Bochum, Deutschland; ⁹Neuromuscular Clinic and Research Center, Phoenix, Arizona, United States; ¹⁰Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ¹¹Amicus Therapeutics, Inc., Philadelphia, Pennsylvania, United States; ¹²University of California, Irvine, California, United States; ¹³University of Florida, Gainesville, Florida, United States

Background: Pompe disease is a rare lysosomal storage disorder characterised by progressive loss of muscle/respiratory function due to acid α -glucosidase (GAA) deficiency. Cipaglucosidase alfa/miglustat is an investigational, 2-component therapy (cipaglucosidase alfa: novel recombinant human GAA; miglustat: enzyme stabiliser).

Objectives: To investigate outcomes up to 36 months for 6-minute walk distance (6MWD) and % predicted sitting forced vital capacity (FVC) from ATB200-02 (NCT02675465).

Methods: This ongoing study enrolled three cohorts of ambulatory patients: 2–6 years (n=11; aged 18–65 years) or ≥ 7 years (n=6; aged 18–75 years) prior enzyme replacement therapy (ERT) with 20 mg/kg alglucosidase alfa biweekly, ERT-naïve (n=6; aged 18–65 years). Doses were 20 mg/kg cipaglucosidase alfa by intravenous infusion/260 mg miglustat orally biweekly in the long-term extension. Change from baseline (CFBL) in multiple endpoints were assessed at intervals. We report data at 6, 12, 24 and 36 months.

Results: Baseline characteristics were representative of the Pompe disease population. At 6, 12, 24 and 36 months, integrated analyses of ERT-experienced cohorts showed durable improvements in 6MWD (metres), mean(\pm SD) CFBL: 23.1(\pm 44.75), n=16; 33.5(\pm 49.62), n=16; 21.3(\pm 60.90), n=10; 47.8(\pm 53.80), n=8; respectively; ERT-naïve cohort: 36.7(\pm 29.08), n=6; 57.0(\pm 29.96), n=6; 60.7(\pm 36.52), n=5; 43.5(\pm 45.19), n=5; respectively.

FVC (%) was generally stable in ERT-experienced cohorts, mean(\pm SD) CFBL: -0.8(\pm 8.69), n=16; -1.3(\pm 5.95), n=16; -0.9(\pm 7.65), n=10; -0.4(\pm 7.56), n=8; respectively, but improved in the ERT-naïve cohort: 5.5(\pm 5.68), n=6; 4.5(\pm 7.92), n=6; 6.8(\pm 6.76), n=5; 6.2(\pm 3.42), n=5; respectively. Over 36 months, cipaglucosidase alfa/miglustat was associated with reductions in creatine kinase and urine Hex4. The safety profile of cipaglucosidase alfa/miglustat was similar to approved ERT.

Conclusions: Results from ATB200-02 showed that most ERT-experienced patients either improved or stabilised in their efficacy and biomarker outcomes. ERT-naïve patients demonstrated clinical benefit with cipaglucosidase alfa/miglustat. Overall, there were sustained and durable improvements in clinical response up to 36 months follow-up. Supported by Amicus Therapeutics.

Biallelische COQ4-Varianten verursachen eine Ataxie-Spastik-Spektrum-Erkrankung im Erwachsenenalter

Isabell Cordts¹, Luisa Semmler¹, Jannik Prasuhn², Annette Seibt³, Diran Dr. Herebian³, Tharsini Navaratnarajah³, Joohyun Park⁴, Natalie Deininger⁵, Lucia Laugwitz⁵, Sophia Göricke⁶, Paul Lingor¹, Norbert Brüggemann², Alexander Münchau⁷, Matthias Synofzik⁸, Dagmar Timmann-Braun⁹, Hans A. Mayr¹⁰, Tobias Haack⁴, Felix Distelmaier³, Marcus Deschauer¹

¹Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany, München, Deutschland;

²Department of Neurology, Center for Brain, Behavior and Metabolism, University Medical Center Schleswig-Holstein,

Lübeck, Germany, Lübeck, Deutschland; ³Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Medical

Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Institute of Medical Genetics and

Applied Genomics, University of Tübingen, Tübingen, Germany, Tübingen, Deutschland; ⁵Department of Neuropediatrics,

Developmental Neurology and Social Pediatrics, University of Tübingen, Tübingen, Germany, Tübingen, Deutschland;

⁶Institute of Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, Essen University Hospital, University of Duisburg-

Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁷Institute of Systems Motor Science, University of Lübeck, Germany, Lübeck,

Deutschland; ⁸Department of Neurodegeneration, Hertie Institute for Clinical Brain Research (HIH), University of Tübingen,

Tübingen, Germany, Tübingen, Deutschland; ⁹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral

Sciences (C-TNBS), Essen University Hospital, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ¹⁰Department of Pediatrics, Paracelsus

Medical University Salzburg, Salzburg, Austria, Salzburg, Österreich

Hintergrund: COQ4 codiert für ein mitochondriales Protein, das für die Biosynthese von Coenzym Q₁₀ (CoQ₁₀) erforderlich ist. Autosomal rezessiver COQ4-assoziiertes CoQ₁₀-Mangel wurde bisher mit einer mitochondrialen Multiorganerkrankung mit Erstmanifestation in der frühen Kindheit in Verbindung gebracht.

Methoden: Interne Exom- und Genom-Datensätze (n=14.303) wurden nach Individuen mit biallelischen Varianten in COQ4 gescreent. Weiterführende Untersuchungen umfassten eine klinische Charakterisierung der identifizierten Patienten und Patientinnen sowie funktionelle Studien in Fibroblasten.

Ergebnisse: Sechs verschiedene COQ4-Varianten, drei davon neu, wurden bei sechs erwachsenen Patienten und Patientinnen aus vier verschiedenen Familien identifiziert. Drei Patienten und Patientinnen wiesen den Phänotyp einer hereditären spastischen Paraparese auf, zwei Schwestern zeigten vordergründig eine zerebelläre Ataxie und bei einer Patientin fanden sich sehr milde zerebelläre Zeichen sowie gesteigerte Muskeleigenreflexe. Untersuchungen in Fibroblasten der Patienten und Patientinnen ergaben signifikant verringertes COQ4-Protein, verringerte CoQ₁₀-Konzentrationen und erhöhte Werte des Stoffwechselzwischenprodukts 6-Demethoxyubiquinon.

Schlussfolgerungen: Biallelische COQ4-Varianten stellen die Ursache eines Ataxie-Spastik-Spektrum-Phänotyps im Erwachsenenalter dar. Eine orale Substitution mit CoQ₁₀ wurde vor Kurzem bei den Patienten und Patientinnen begonnen und wird wichtige Daten hinsichtlich des Therapieansprechens bei Erwachsenen liefern.



516

Eine Ursache, viele Verläufe? Studiendesign einer neuen, whole-genome sequencing-basierten Modifier-Studie für die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung vom Typ 1A

Maïke Dohrn^{1,2}, Isaac R. L. Xu², Matt Danzi², Ariel Ruiz², Steven S Scherer³, Mary M Reilly⁴, Michael Shy⁵,
Stephan L. Züchner²

¹Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²University of Miami, Miller School of Medicine, Dr. John T. Macdonald Foundation, Department of Human Genetics and John P. Hussman Institute for Human Genomics, Miami, Florida, United States; ³Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Department of Neurology, Philadelphia, United States; ⁴UCL Queen Square Institute of Neurology and The National Hospital for Neurology, Department of Neuromuscular Disease, London, United Kingdom; ⁵University of Iowa, Carver College of Medicine, Department of Neurology, Iowa City, IA, United States

Hintergrund: Die heterozygote Duplikation im *PMP22* Gen ist die häufigste Ursache demyelisierender Hereditärer Motorischer und Sensibler Neuopathien (HMSN), auch Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT) genannt. Bis heute nicht verstanden ist, warum einige Träger*innen der exakt gleichen Mutation deutlich schwerer oder deutlich milder betroffen sind als andere.

Ziele: Mit dieser Studie nehmen wir uns vor, mithilfe von Gesamtgenomsequenzierungen und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen nach neuen genetischen Modifiern der CMT1A zu suchen.

Fragstellung: Welche genetischen Modifiern begünstigen einen milden und welche verursachen einen schweren Erkrankungsverlauf? Könnten diese genetischen Marker zukünftig auch Ansätze für verlaufsmodifizierende Therapien sein?

Methoden: Das Design dieser Studie besteht aus vier Schritten: Im ersten Schritt führten wir statistische Analysen durch, die der Definition eines milden bzw. schweren Verlaufes dienen und Fallzahlplanungen zulassen. Hierfür werteten wir die Phänotypinformationen aus der Datenbank des Inherited Neuropathy Consortium (RDCRN-INC) aus. Zur Verfügung standen Informationen von 2190 Patienten und Patientinnen aus 1317 Familien mit genetisch gesicherter CMT1A. Da für die Definition eines schweren Verlaufes auch longitudinale Informationen notwendig sind, wurden Follow-up Visiten über eine Zeitspanne von bis zu fünf Jahren berücksichtigt. Insgesamt analysierten wir Daten aus 12441 Visiten. Im zweiten Schritt unserer Studie definierten wir ein minimal data set, das aus klinisch repräsentativen und gleichzeitig mehrheitlich vorhandenen Parametern besteht.

Dieses minimal data set werden wir auch außerhalb des INC an interessierte Kooperationspartner*innen verteilen, sodass überall weltweit geeignete Patienten und Patientinnen eingeschlossen werden können. Schritt drei wird dann sein, bei vorselektierten eine Gesamtgenomsequenzierung durchzuführen. Hierfür werden 3ug DNA in einer Konzentration von 30-60ng/ul benötigt. Durchgeführt wird die Sequenzierung an der Universität Miami. Die bioinformatische Aufbereitung und statistische Auswertung erfolgt im Schritt vier unter Nutzung der Genesis Plattform.

Ergebnisse: Unsere statistischen Analysen der durch das INC zur Verfügung gestellten Phänotypdaten ergaben, dass die beiden Parameter Fußheberkraft (nach Medical Research Council) und CMTES (klinischer Schweregradscore) sowohl mit dem Patientenalter als auch mit der Krankheitsdauer korrelierten. Dies spricht dafür, dass diese beiden Parameter, die weltweit an spezialisierten Zentren bereits standardmäßig erhoben werden, den Krankheitsverlauf gut widerspiegeln. Als mögliche Limitation fiel auf, dass mehr als ein Viertel der untersuchten Patienten und Patientinnen eine normwertige (MRC = 5) Fußheberkraft aufwiesen, was die Durchführung statistischer Outlier-Analysen erschwert. Der CMTES-Score hatte den Nachteil, dass er erst nach sieben Jahren Follow-up eine statistisch signifikante Verschlechterung aufwies. Um also sowohl den Gesamtschweregrad zum Untersuchungszeitpunkt als auch die kurzfristige Krankheitsdynamik erfassen und statistisch abbilden zu können, entschieden wir, beide Werte, Fußheberkraft und CMTES, zu kombinieren. Basierend auf unseren Power-Analysen planen wir, mithilfe unseres „minimal datasets“ 500 besonders mild und 500 besonders schwer betroffene Individuen zur Gesamtgenomsequenzierung auszuwählen.

Schlussfolgerungen: CMT1A ist die häufigste erbliche Polyneuropathie, deren genetische Ursache bereits seit Anfang der 90er Jahre bekannt ist. Wie kann es aber sein, dass der klinische Verlauf bei gleicher unterliegender genetischer Veränderung so variabel ist? Gesamtgenomsequenzierungen ermöglichen gegenüber Marker-basierten Genom-weiten Assoziationsstudien (GWAS) eine viel feinere Auflösung im Hinblick auf genetische Einflussfaktoren. Mit dieser globalen Modifizierstudie planen wir, die den Krankheitsverlauf modifizierenden genetischen Hintergründe besser zu verstehen. Interessierte Kolleg*innen sind herzlich eingeladen, uns zwecks Einschluss von Patienten und Patientinnen zu kontaktieren (mdohrn@ukaachen.de, mfd83@miami.edu).

520

Outcome parameters and study readiness: Ergebnisse aus der globalen, multizentrischen natural history Studie zur detaillierten Genotyp-Phänotyp -Charakterisierung der SORD-Neuropathie

Maike Dohrn^{1,2}, Andrea Cortese^{2,3}, Adriana Rebelo², Carolin D. Obermaier¹, Saskia Biskup⁴, Beate Schlotter-Weigel⁵, Helena Pernice⁶, Katrin Hahn⁶, Inc Inherited Neuropathy Consortium⁷, Mary M. Reilly³, Michael Shy⁷, Stephan L. Züchner²
¹Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²University of Miami, Miller School of Medicine, Dr. John T. Macdonald Foundation, Department of Human Genetics and John P. Hussman Institute for Human Genomics, Miami, Florida, United States; ³UCL Queen Square Institute of Neurology and The National Hospital for Neurology, Department of Neuromuscular Disease, London, United Kingdom; ⁴Praxis für Humangenetik Tübingen & Center for Genomics and Transcriptomics, CeGaT GmbH, Tübingen, Deutschland, Tübingen, Deutschland; ⁵Ludwig Maximilian Universität München, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁶Charité Universitätsmedizin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁷University of Iowa, Carver College of Medicine, Department of Neurology, Iowa City, Iowa, United States

Hintergrund: Bialeleische *loss-of-function* Mutationen in *SORD* führen mit autosomal rezessivem Erbgang zu einer axonalen, führend motorischen Neuropathie vom Typ einer Charcot-Marie-Tooth Erkrankung oder distalen Hereditären Motorischen Neuropathie (CMT2 oder dHMN). Das Gen *SORD* kodiert für das Enzym Sorbitol-Dehydrogenase, das Sorbitol in Fruktose umwandelt. Der hier beschriebene Polyol-Pathway ist bereits im Zusammenhang mit diabetischen Neuropathien untersucht worden. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass auch im Kontext der *SORD*-Neuropathie die Sorbitolspiegel in Fibroblasten und im knock-out Drosophila-Modell signifikant erhöht sind. Potentielle zukünftige Therapieansätze stellen Aldosereduktaseinhibitoren dar, antisense Medikamente oder Vektor-basierte Gentherapien. Präklinische Studien hierzu zeigen z.T. bereits vielversprechende Ergebnisse.

Ziele: Im Rahmen dieser globalen natural history Studie sollen Patienten und Patientinnen mit *SORD*-Neuropathie identifiziert (molekulargenetisches Screening) und charakterisiert (klinische Untersuchung, Elektrophysiologie, Serum-Sorbitolspiegel) werden. Die Definition valider Outcome-Parameter ist wichtige Voraussetzung für geplante Phase 2 und 3 Clinical trials. Im Jahr 2021 haben wir das Design und den bisherigen Stand unserer Natural History Studie zur *SORD*-Neuropathie vorgestellt und sind dafür mit einem Posterpreis der DGN geehrt worden. Im April 2022 wird die Rekrutierungsphase der Studie enden, sodass wir zum Zeitpunkt der DGN 2022 bereit sein werden, die finalen Ergebnisse erstmalig im deutschsprachigen Raum zu präsentieren.

Fragestellung: Welches phänotypische Spektrum findet sich bei Patienten und Patientinnen mit *SORD*-Neuropathie? Wie korrelieren die genetischen Mutationen mit diesen Merkmalen? Wie entwickelt sich das klinische Bild im Verlauf? Welche Outcome-Parameter eignen sich am besten für klinische Studien?

Methoden: Genetische Veränderungen im *SORD*-Gen werden gezielt per Sanger-Sequencing oder mithilfe von NGS-basierten Panels und Exomen identifiziert. In Positivfällen werden anamnestiche, klinische, elektrophysiologische und bildgebende Daten gesammelt. Zur Etablierung von Sorbitolspiegeln als Biomarker werden diese bestimmt im Serum (nüchtern!) und Urin.



Ergebnisse: Seit November 2020 werden weltweit Patientinnen und Patienten mit axonaler, führend motorischer Neuropathie und autosomal rezessivem oder sporadischem Auftreten genetisch untersucht. Insgesamt wurden bis zum Zeitpunkt der Abstracteinreichung 157 Individuen mit biallelischen Mutationen in *SORD* identifiziert. Klinische Daten stehen in bisher 113 Fällen zur Verfügung. 84 % der Patienten und Patientinnen sind kaukasischer, 12 % asiatischer und 4 % afrikanischer oder afroamerikanischer Herkunft. 67 % der Fälle gelten als sporadisch. 81 Patienten und Patientinnen (ca. 60 %) sind homozygote Träger der Veränderung c.753delG; p.Ala253GlnfsTer27, die in weiteren 31 Fällen (23 %) in Compound-Heterozygotie mit einer zweiten Variante gefunden wurde. Die zweithäufigste Veränderung ist der Austausch c.458C>A; p.Ala153Asp, der bei 19 Patienten und Patientinnen heterozygot und bei drei Patienten und Patientinnen homozygot vorliegt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter wurde mit ca. 16 Jahren angegeben. Der am häufigsten angegebene Phänotyp war axonale CMT (63 %), gefolgt von dHMN (36 %) und intermediärer CMT (5 %). Die Nüchtern-Sorbitolspiegel waren bei allen untersuchten Patienten und Patientinnen erhöht.

Schlussfolgerungen: Die *SORD*-Neuropathie ist die wahrscheinlich häufigste autosomal rezessive, axonale CMT-Subform und wird möglicherweise die erste ursächlich behandelbare sein. Diese Studie dient der Vorbereitung von Phase 2 und 3 Clinical Trials (study readiness). Ziel ist es, weltweit möglichst viele Fälle zu charakterisieren. Zum Zeitpunkt der DGN 2022 werden uns die finalen Ergebnisse des retrospektiven Teils unserer globalen Natural History Studie bereits vorliegen.

Heterozygous LoFs in UCHL1 cause autosomal dominant neurodegenerative disorder with spasticity, ataxia, neuropathy, and optic atrophy

Joohyun Park¹, Arianna Tucci², Valentina Cipriani^{2,3,4,5}, German Demidov¹, Clarissa Rocca⁶, Jan Senderek⁷, Michaela Butryn⁸, Ana Velic⁹, Tanya Lam^{10,11}, Evangelia Galanaki⁶, Elisa Cali⁶, Letizia Vestito², Reza Maroofian⁶, Natalie Deininger¹, Maren Rautenberg¹, Jakob Admard¹, Gesa-Astrid Hahn¹², Claudius Bartels¹³, Nienke van Os¹⁴, Rita Horvath¹⁵, Patrick Chinnery¹⁵, May Yung Tiet¹⁵, Channa Hewamadduma^{16,17}, Marios Hadjivassiliou^{17,18}, George K Tofaris¹⁹, Nicholas Wood²⁰, Stefanie Nicole Hayer^{21,22}, Friedemann Bender^{21,22}, Benita Menden¹, Isabell Cordts^{1,23}, Joachim K. Krauss²⁴, Christian Blahak^{25,26}, Tim Strom^{27,28}, Marc Sturm¹, Bart Van De Warrenburg¹⁴, Holger Lerche²⁹, Boris Macek⁹, Matthis Synofzik^{21,22}, Stephan Ossowski¹, Dagmar Timmann-Braun³⁰, Marc Wolf^{25,31}, Smedley Damien², Olaf Riess^{1,32}, Ludger Schoels^{21,22,32}, Henry Houlden², Tobias Haack^{1,32}, Holger Hengel^{21,22}

¹University of Tübingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tübingen, Deutschland; ²Queen Mary University of London, William Harvey Research Institute, London, United Kingdom; ³University College London, UCL Institute of Ophthalmology, London, United Kingdom; ⁴Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁵University College London, UCL Genetics Institute, London, United Kingdom; ⁶University College London Queen Square Institute of Neurology, Department of Neuromuscular Diseases, London, United Kingdom; ⁷Friedrich-Baur-Institute at the Department of Neurology, Munich, Deutschland; ⁸German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Deutschland; ⁹Proteome Center Tübingen, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁰Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, United Kingdom; ¹¹St George's Hospital NHS Trust, London, United Kingdom; ¹²CeGaT GmbH, Center for Genomics and Transcriptomics, Tübingen, Deutschland; ¹³Otto-von-Guericke University, Department of Neurology, Magdeburg, Deutschland; ¹⁴Radboud University Medical Center, Donders Institute for Brain, Center of Expertise for Parkinson and Movement Disorders, Nijmegen, Netherlands; ¹⁵University of Cambridge, Department of Clinical Neurosciences, John Van Geest Cambridge Centre for Brain Repair, Cambridge, United Kingdom; ¹⁶University of Sheffield, Sheffield Institute for translational neurosciences (SITRAN), Sheffield, United Kingdom; ¹⁷Sheffield Teaching Hospitals Foundation Trust, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, United Kingdom; ¹⁸Sheffield Teaching Hospitals NHS Trust and University of Sheffield, Academic Department of Neurosciences, Sheffield, United Kingdom; ¹⁹University of Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford, United Kingdom; ²⁰University College London Queen Square Institute of Neurology, Department of Clinical and Movement Neurosciences, London, United Kingdom; ²¹Department of Neurology and Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²²German Center of Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Deutschland; ²³Technical University Munich, Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, Munich, Deutschland; ²⁴Hannover Medical School, Department of Neurosurgery, Hannover, Deutschland; ²⁵University of Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, Department of Neurology, Mannheim, Deutschland; ²⁶Ortenau Klinikum Lahr-Ettenheim, Department of Neurology, Lahr, Deutschland; ²⁷Technische Universität München, Institute of Human Genetics, Munich, Deutschland; ²⁸Helmholtz Zentrum München, Institute of Human Genetics, Munich, Deutschland; ²⁹University of Tübingen, Department of Neurology and Epileptology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Deutschland; ³⁰Essen University Hospital, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ³¹Klinikum Stuttgart, Department of Neurology, Stuttgart, Deutschland; ³²University of Tübingen, Center for Rare Diseases, Tübingen, Deutschland

Background: Hereditary ataxias and hereditary spastic paraplegias are rare neurogenetic disorders that often show overlapping clinical features as well as shared genetic basis. Bi-allelic missense and putative splice variants in UCHL1 (Ubiquitin C-terminal hydrolase L1) have been associated with a progressive neurodegenerative disorder, autosomal recessive spastic paraplegia type 79, which is characterized by early-onset cerebellar ataxia, spastic paraplegia, and optic atrophy.

More than 69 genes have been described to cause both ataxia and hereditary spastic paraplegia. However, approximately 50 % of affected individuals yet remain without a firm genetic diagnosis.



Objectives: Our objective was to investigate candidate variants/genes in hereditary ataxia and hereditary spastic paraplegia cohorts from extended exome and genome datasets within national and international networks using gene-based burden analyses.

Methods: Gene burden analyses were performed on exome and genome data in independent cohorts of hereditary ataxia and spastic paraplegia patients from Germany and the UK on a total of 3,169 patients and 33,141 controls. Detailed clinical information including in-depth neurological assessments on affected patients were subsequently collected, and additional independent families were ascertained through national and international collaborators. Mass-spectrometry-based proteomics was conducted on patients' fibroblasts.

Results: Gene burden analysis prioritized UCHL1 in both independent cohorts from Germany and UK as a candidate gene for an autosomal dominant disorder. In total, we identified 33 cases from 17 unrelated families, carrying 12 heterozygous predicted loss-of-function variants (in 14 families) and an inframe insertion (in 3 families). Affected individuals (mean disease onset 49 years) mainly presented with spasticity (23/30), ataxia (27/30), neuropathy (11/20) and optic atrophy (9/17) and intellectual disability in one case.

Overall, the disease presentation is similar to the previously reported recessive disorder, SPG79, but with a milder disease course and later onset on average. The mass-spectrometry-based proteomics data showed an approximately 50 % reduction of UCHL1 expression in patients' fibroblasts indicating haploinsufficiency as the likely pathological mechanism and a comparable dysregulation of MME (membrane metallo-endopeptidase or neprilysin) also suggesting a link to amyloid- β degradation pathways.

Conclusion: Our bioinformatic analysis, in-depth clinical and genetic work-up and functional studies establish haploinsufficiency of UCHL1 as a novel disease mechanism in spastic ataxia.

543

Nanostring-Genanalysen aus Serumproben bei 5q-assoziiierter Spinaler Muskelatrophie

Markus Leo¹, Linda-Isabell Schmitt¹, Fabian Mairinger², Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Center für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Essen, Institut für Pathologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung, die zu einem Verlust von Motoneuronen und Muskelschwund führt. Dieser ist durch einen Mangel des SMN-Proteins (survival of motor neuron) und eine Deletion des *SMN1*-Gens verursacht. Trotz des Wissens um die genetische Entstehung dieser Erkrankung fehlen aktuell spezifische Biomarker um gesicherte Aussagen zur Prädiktion des Krankheitsverlaufs oder des potentiellen therapeutischen Erfolgs tätigen zu können.

Ziele: Im Rahmen dieses Projekts sollte die Veränderung der Expression von Genen mit pathophysiologischer Relevanz in Serumproben von SMA-Patientinnen und -Patienten vor und unter Behandlung mit Nusinersen untersucht werden.

Fragstellung: Zeigen SMA Patientinnen und Patienten Unterschiede in der Genexpression gegenüber Kontroll-Patientinnen und -Patienten? Führt eine Behandlung mit Nusinersen zu Veränderungen in der Genexpression bei SMA-Patientinnen und Patienten? Gibt es Unterschiede bei unterschiedlichen SMA-Phänotypen?

Methoden: Mit Hilfe der Nanostring-Analyse wurde die Genexpression in Serumproben von 30 SMA Patientinnen und Patienten sowie aus 10 Kontrollproben untersucht. Zur Analyse von Genen mit pathophysiologischer Relevanz wurde ein entsprechendes Nanostring Panel mit 770 Targets verwendet.

Ergebnisse: Insgesamt konnten Transkripte von 34 Genen in den Serumproben der SMA Patientinnen und Patienten nachgewiesen. Im Vergleich mit Kontrollproben konnten Veränderungen in den Transkripten von 6 Genen detektiert werden. Der Vergleich der Proben von SMA Patientinnen und Patienten vor und unter Behandlung mit Nusinersen zeigt

lediglich die Veränderung bei einem Transkript. Im Vergleich zwischen unbehandelten Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und Typ 3, zeigten sich die Transkription von 8 Genen verändert. Im Vergleich von Kontrollproben mit den Proben von SMA Typ 2 Patientinnen und Patienten konnte eine Transkriptionsveränderung von 15 Genen nachgewiesen werden. Im Vergleich mit Typ 3 Patientinnen und Patienten zeigten sich hingegen Veränderungen in der Transkription von 9 Genen. Hierbei konnte eine Überschneidung von 6 dieser Gen-Transkripte zwischen SMA Typ 2 und Typ 3 Patientinnen und Patienten beobachtet.

Der zusätzliche Vergleich zwischen SMA Patientinnen und Patienten mit bisher erhaltener Gehfähigkeit und Patientinnen und Patienten, welche auf einen Rollstuhl angewiesen sind, zeigte eine Veränderung der Transkription von fünf Genen. Weitere Analysen dauern an.

Schlussfolgerungen: Die bisher durchgeführten Analysen zeigen, dass zwischen den hier genannten Bedingungen deutliche Unterschiede in der Expression verschiedener Gene nachweisbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass zwischen SMA Typ 2 und Typ 3 Patientinnen und Patienten Überschneidungen in der Veränderung der Genexpression gegenüber Proben von gesunden Probandinnen und Probanden vorliegen, es jedoch auch Veränderungen an für den jeweiligen SMA Typ spezifische Veränderungen vorliegen. Um diese zukünftig als Biomarker für Erkrankung, Prädiktion oder Therapieerfolg nutzen zu können, bedarf es weiterer Analysen.

552

Diagnostic RFC1 fragment length analysis in 416 patients with suspected CANVAS disease

Claudia Dufke¹, Natalie Deininger¹, Elena Buena Atienza¹, Olaf Riess¹, Tobias B. Haack¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Tübingen, Deutschland

Background: In 2019 Cortese et al. reported on a biallelic pentanucleotide repeat expansion in the second intron of *RFC1* as a frequent cause of recessive late-onset ataxia mainly encompassing clinical features as cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia (CANVAS). In this study, four different sequence constellations of the repeat were identified. In addition to two wild-type sequences (AAAAG and AAAGG), which can be either short or expanded, the homozygous expanded AAGGG sequence is the only disease-causing sequence in the Caucasian cohort studied. Subsequent studies showed further variation of the pentanucleotide sequence in different cohorts, identifying more disease-causing constellations.

Aim: We aimed to establish *RFC1* testing in routine diagnostics using a conventional fragment analysis approach.

Questions: Determining the contribution of expanded motives in a prospective cohort of ataxia patients referred from movement disorders specialists with suspected CANVAS disease for genetic testing.

Methods: Conventional fragment length analysis for *RFC1* was established using flanking and repeat-specific primers for the two wildtype and the most common disease-causing sequence motives observed in Caucasians. Four different PCR reactions were performed per sample followed by fragment analysis on an ABI Genetic Analyzer and evaluation with the GeneMapper software. In the presence of a homozygous AAGGG expansion, the AAGGG-specific primer showed the characteristic decreasing sawtooth pattern, while both the flanking primers and the other two repeat specific primers showed no peaks. Additional sequence motives were tested in a second step for samples with inconclusive repeat patterns.

Results: In ataxia patients referred for testing we found a homozygous AAGGG expansion in 80 out of 416 patients. This corresponds to a detection rate of 19 %. In another 32 samples (8 %) we found a heterozygous AAGGG expansion, which represents a carrier status for CANVAS syndrome.

Furthermore, the biallelic expansion of the ACAGG sequence motive in a patient was detected in a patient originating from Syria.



Conclusions: Besides the limited size determination for expanded alleles, especially samples with unusual repeat patterns, prompting to test additional sequence constellations, show the limitations of this method. First data from long read genome sequencing have produced promising results and are likely to contribute to the precise determination of these often complex repeat structures in the nearby future.

563

Identifikation prädiktiver Biomarker für die SMN-abhängige Therapie der spinalen Muskelatrophie

Svenja Brakemeier¹, Markus Leo², Linda-Isabell Schmitt², Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, NeuroScienceLab, Essen, Deutschland

Hintergrund: Für die spinale Muskelatrophie (SMA) gibt es in Deutschland seit April 2017 mittlerweile drei zugelassene genetisch-basierte Therapien. Die Effektivität dieser Medikamente ist dabei hoch und führt zu einer erheblichen Verbesserung des Krankheitsverlaufes, die Therapiekosten sind jedoch immens. Daher wäre die Personalisierung durch prädiktive Biomarker zur Identifikation von therapeutischen Respondern einerseits und der Objektivierung des therapeutischen Erfolges andererseits von großer Bedeutung.

In den bisherigen klinischen Studien ist dies nicht berücksichtigt, sodass eine differenzierte Therapieauswahl anhand objektiver Kriterien bislang nicht gelingt, wengleich aber gefordert wird. Geeignete Biomarker könnten diese Lücke schließen, sind jedoch bisher nicht vorhanden.

Ziele: Es sollen prädiktive Biomarker definiert werden, die das Ansprechen von SMA Patienten und Patientinnen auf die Gentherapie mit Nusinersen vorhersagen können. Zudem soll geprüft werden, ob sich diese Biomarker auch zur Objektivierung der therapeutischen Effektivität eignen.

Fragestellung: Lassen sich bei erwachsenen SMA Patienten und Patientinnen, bei denen es unter Therapie mit Nusinersen zu einer motorischen Funktionsverbesserung gekommen ist, charakteristische Proteinmuster im Liquor identifizieren? Lässt die Quantifizierung dieser Proteine im Serum und Liquor Aussagen zur Prädiktion der therapeutischen „Response“ der Patienten und Patientinnen zu? Kann der Therapieerfolg anhand der quantifizierten Proteine objektiviert werden?

Methoden: Es erfolgte eine Proteomanalyse aus 14 Liquor-Proben erwachsener SMA Patienten und Patientinnen mit unterschiedlichem Therapieansprechen auf Nusinersen. Bei der Probenauswahl wurden 10 Patienten und Patientinnen mit gutem Ansprechen (Responder, HFMSSE > 2 Punkte im Vergleich zur Baseline) und 4 Patienten und Patientinnen ohne Funktionsverbesserung unter Nusinersen (Non-Responder) selektiert. Die Analysen erfolgten vor Therapiebeginn sowie 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Signifikante Unterschiede im Proteinmuster wurden im Rahmen einer explorativen Datenanalyse und statistischen Tests (t-Tests) ermittelt.

Identifizierte, ausgewählte Proteine sollen im Anschluss mittels ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“) und Western Blot in Serum und Liquor einer größeren Kohorte von SMA Patienten und Patientinnen quantifiziert werden. Die Auswahl erfolgt dabei anhand der biologischen Funktion sowie den Ergebnissen der Proteomanalyse. Die quantifizierten Marker können dann mit klinischen Verlaufsparemtern korreliert werden.

Ergebnisse: Es wurden aus den 10 Liquor-Proben insgesamt 1144 Proteine erfasst, wobei die Anzahl bei den einzelnen Proben nicht relevant voneinander abwich. Hieraus konnten 17 Proteine identifiziert werden, deren Regulation sich zwischen den Respondern und Non-Respondern signifikant unterschied. Zwischen dem Zeitpunkt vor Therapiebeginn und 6 Monate danach konnten in der Gruppe der Responder 4, und in der Gruppe der Non-Responder 3 differentiell regulierte Proteine identifiziert werden. Ergebnisse der quantitativen Analyse und Korrelationsanalysen der nach biologischer Funktion ausgewählten Proteine sind ausstehend.

Schlussfolgerungen: Es konnten vielversprechende, potenziell prädiktive Biomarker im Liquor von SMA Patienten und Patientinnen identifiziert werden, die dabei helfen könnten, das Ansprechen von SMA Patienten und Patientinnen auf die Gentherapie mit Nusinersen vorherzusagen. Es handelt sich dabei insbesondere um in die Synaptogenese und synaptische Plastizität involvierte Proteine wie die Matrix-Metalloproteinase-3, Contactin-5 und Reticulon-1. Die Identifikation prädiktiver Biomarker wäre ein wichtiger Schritt in Richtung der Personalisierung der sich rasch entwickelnden Therapieoptionen für die SMA.

Diese ist anhand objektiver Kriterien bislang nicht möglich. Von besonderem Interesse ist der Ausblick auf die Quantifizierung der identifizierten Biomarker im Liquor und Serum und die Korrelationsanalysen mit klinischen Parametern in einer großen SMA Kohorte.

564

EAAT1 Reduktion in Astrozyten führt zu erhöhtem Glutamat-Level im Rückenmark eines Mausmodells der Spinalen Muskelatrophie

Linda-Isabell Schmitt¹, Markus Leo¹, Stefanie Hezel¹, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Center für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung, die zu einer chronisch progredienten Muskelatrophie führt. Ursächlich ist eine Deletion des *SMN1*-Gens auf Chromosom 5. Durch den Mangel des SMN-Proteins (survival of motor neuron) kommt es zu einem Verlust von spinalen Motoneuronen. Trotz des Wissens um die genetische Entstehung dieser Erkrankung fehlt ein tieferes Verständnis über molekularbiologische Mechanismen und Interaktionen verschiedener Zelltypen mit spinalen Motoneuronen.

Es mehren sich Hinweise für einen zusätzlichen astrozytären Schädigungsmechanismus. Astrozyten sind insbesondere für die Aufnahme von Glutamat mit Hilfe von Transportern wie dem „Excitatory Amino Acid Transporter 1“ (EAAT1) verantwortlich.

Ziele: Im Rahmen dieses Projekts sollte die Expression sowie die Funktion des Glutamat-Transporters EAAT1 in spinalen Astrozyten des Rückenmarks während der SMA Pathogenese und dessen potentieller Beitrag zum Verlust spinaler Motoneurone untersucht werden.

Fragestellung: Kommt es im Rahmen der SMA-Pathogenese zu einer Modulation der EAAT1 Expression in spinalen Astrozyten? Führt eine Modulation der EAAT1 Expression zu einer Veränderung des extrazellulären Glutamat-Levels im Rückenmark? Liegen entsprechende Modulationen für eine erhöhte Glutamat-Empfindlichkeit an spinalen Motoneuronen vor? Kann dies als protektive oder therapeutische Strategie genutzt werden?

Methoden: Das hier verwendete Mausmodell (FVB.Cg-Smn^{1tm1Hng}Tg(SMN2)2Hng/J) spiegelt eine milde Form der SMA wider und beinhaltet eine Deletion des *SMN1*-Gens und die Insertion des menschlichen *SMN2*-Gens (3-4 Kopien). Aus diesen Tieren wurden Gewebeschnitte des Rückenmarks zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigt. Ferner wurden aus wildtypische Mäusen (FVB/N) Zellkulturen von spinalen Astrozyten gewonnen und mit Hilfe von siRNA eine SMN-Defizienz erzeugt.

Zur Untersuchung der Fragestellungen wurden immunohistochemische (IHC) und immunozytochemische (ICC) Färbungen des Rückenmarks (Ventralhorn) bzw. der Zellkulturen und Glutamat Messungen, sowie *in vivo* Behandlungen der SMA Tiere durchgeführt.

Ergebnisse: Die bisher erzielten Ergebnisse zeigen eine frühe Reduktion (P20) des EAAT1 Proteins in spinalen Astrozyten im SMA-Modell bereits vor dem Verlust erster Motoneurone (P35). Zudem konnte eine Erhöhung des Glutamat-Levels im Rückenmark und eine Modulation der Calcium-permeablen Untereinheit des AMPA Rezeptors festgestellt werden. Eine frühe Aktivierung der Astrozyten konnte durch die *in vivo* Administration von „Arundic Acid“ erreicht werden.



Schlussfolgerungen: Die in dieser Studie beobachtete frühe Aktivierung der spinalen Astrozyten bzw. die Reduktion des EAAT1 Protein deuten auf eine wichtige Rolle der Astrozyten sowie der Glutamat-Homöostase bei der Pathogenese der SMA hin. Die Gabe von „Arundic Acid“ zeigt, dass sowohl die Astrozyten selbst als auch die Reduktion des EAAT1 Proteins als potentiellen Target für ergänzende therapeutische Zwecke der SMA dienen können.

567

Untersuchungen zum Beitrag von Connexin-43 in der Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie an einem Mausmodell

Schahin Salmanian¹, Linda-Isabell Schmitt¹, Stefanie Hezel¹, Christoph Kleinschnitz¹, Markus Leo¹, Tim Hagenacker¹
¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Center für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung, die zu einem progressiven Verlust von spinalen Motoneuronen sowie dem Verlust von Muskelmasse führt. Dieser ist durch einen Mangel des SMN-Proteins (survival of motor neuron) und eine Deletion des *SMN1*-Gens verursacht. Die Krankheit kann in verschiedene Schweregrade (Typ 1-4) eingeteilt werden, wobei Typ 1 am schwersten und Typ 4 am wenigsten schwer betroffen ist. Trotz des Wissens um die genetische Entstehung dieser Erkrankung fehlt ein tieferes Verständnis über molekularbiologische Mechanismen und Interaktionen verschiedener Zelltypen mit den spinalen Motoneuronen. Einen mit den Motoneuronen interagierenden Zelltyp stellen die Astrozyten dar. Hierbei handelt es sich um Zellen, welche sowohl untereinander als auch direkt mit dem spinalen Motoneuron kommunizieren. Die Kommunikation zwischen Astrozyten erfolgt hierbei häufig über Gap-Junction Verbindungen, welche z. B. durch Connexin-43 (Cx-43) bestehen.

Ziele: In diesem Projekt soll die Expression von Cx-43 im zeitlichen Verlauf sowie die Rolle dieser Proteine am Verlust der spinalen Motoneuronen in der SMA-Pathogenese untersucht werden.

Fragestellung: Kommt es im Laufe der SMA-Pathogenese zu Veränderungen der Cx-43 Proteine? Tragen diese Veränderungen zum Untergang der spinalen Motoneurone bei?

Methoden: Das hier verwendete Mausmodell (FVB.Cg-Smn^{1tm1HungTg}(SMN2)2Hung/J) reflektiert eine milde Form der SMA wider und beinhaltet eine Deletion des *SMN1*-Gens und die Insertion des menschlichen *SMN2*-Gens (3-4 Kopien). Aus diesen Tieren wurden Gewebeschnitte des Rückenmarks zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigt. Ferner wurden aus Wildtyp Mäusen (FVB/N) Zellkulturen von spinalen Astrozyten gewonnen und mit Hilfe von siRNA eine SMN-Defizienz erzeugt.

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden immunohistochemische (IHC) und immunocytochemische (ICC) Färbungen des Rückenmarks (Ventralhorn, lumbal) bzw. der Zellkulturen durchgeführt. Der Einfluss von Cx-43 auf das Überleben von spinalen Motoneuronen soll durch die Zugabe eines spezifischen Blockers (GAP27) und konditionierten Medium an isolieren Kulturen embryonaler Motoneuronen untersucht werden.

Ergebnisse: Die bisher erzielten Ergebnisse zeigen bereits eine frühe Erhöhung (P20) der Cx-43 Expression in spinalen Astrozyten von SMA Mäusen. Diese bleibt über die Dauer der SMA-Pathogenese bestehen (P>100). Auch die SMN-defizienten Astrozyten-Kulturen zeigen eine Erhöhung von Cx-43.

Schlussfolgerungen: Die Daten deuten darauf hin, dass Cx-43 eine Rolle bei der Pathogenese der SMA spielt. Somit könnte Cx-43 ein potentielles therapeutisches Target für SMN-unabhängige Therapien darstellen. Dies gilt es in weiteren Experimenten und Studien zu klären.

Prävalenz von Anti-AAV9-Antikörpern bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie

Benjamin Stolte¹, Olivia Schreiber-Katz², René Günther^{3,4}, Claudia Wurster⁵, Susanne Petri², Alma Osmanovic^{2,6}, Maren Freigang³, Zeljko Uzelac⁵, Markus Leo¹, Otgonzul von Velsen⁷, Wibke Bayer⁸, Ulf Dittmer⁸, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen Dresden, Dresden, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Essen, Essener Zentrum für Seltene Erkrankungen, Essen, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Motoneuronenerkrankung, die durch Degeneration spinaler Vorderhornzellen zu einer progredienten Muskelatrophie und Schwäche führt. Die SMA wird durch eine homozygote Deletion oder Mutation des survival of motor neuron 1 (SMN1) Gens und dem daraus resultierenden Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein verursacht.

Onasemnogene abeparvovec-xioi (OA) ist ein rekombinanter, nicht-replizierender Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 9 (AAV9), der das menschliche SMN1-Gen in voller Länge enthält und somit die Produktion intakten SMN-Proteins erhöhen kann.

Ein grundlegendes Problem der AAV9-basierten Gentherapie besteht darin, dass eine vor der Therapie stattfindende Exposition gegenüber natürlich vorkommenden Wildtyp-AAVs zu einer Immunreaktion mit Produktion Virus-neutralisierender Antikörper führen kann. Da dies die Effektivität des AAV-vermittelten Gentransfers beeinträchtigen und somit den therapeutischen Effekt der Gentherapie negativ beeinflussen kann, wurde in den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu OA ein Anti-AAV9-Antikörpertiter von >1:50 als Ausschlusskriterium definiert.

Diese Studien wurden jedoch ausschließlich an Säuglingen und Kindern durchgeführt. Daten zu Anti-AAV9-Antikörpertitern bei Erwachsenen sind im Allgemeinen kaum vorhanden und liegen für erwachsene Patienten und Patientinnen mit SMA nicht vor.

Ziele: Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Prävalenz von Anti-AAV9-Antikörpern bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit SMA, um die Machbarkeit einer AAV9-vermittelten Gentherapie in dieser Kohorte zu bewerten.

Methoden: In dieser multizentrischen Querschnittsuntersuchung wurden erwachsene Patienten und Patientinnen mit molekulargenetisch gesicherter SMA Typ 2 oder Typ 3 aus vier deutschen Universitätskliniken (Hannover, Dresden, Ulm und Essen) auf das Vorliegen von Anti-AAV9-Antikörpern getestet. Die Patienten und Patientinnen wurden dabei nach Alter, Geschlecht und SMA-Typ stratifiziert, um ein ausgewogenes und kontinuierliches Spektrum abzubilden.

Darüber hinaus wurden klinische Parameter wie die Gehfähigkeit und der Beatmungsstatus erfasst. Die Bestimmung der Antikörpertiter erfolgte mittels enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), wobei die Methode die gleiche war, die auch in den o. g. Zulassungsstudien verwendet wurde.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 69 Patienten und Patientinnen mit SMA (15 aus Hannover, 16 aus Dresden, 13 aus Ulm und 25 aus Essen) im Alter zwischen 20 und 58 Jahren untersucht. 33 Patienten und Patientinnen hatten eine SMA Typ 2 und 36 Patienten und Patientinnen eine SMA Typ 3. Nur 3 Patienten und Patientinnen (4,3 %) hatten einen erhöhten Anti-AAV9-Antikörpertiter >1:50. Der Großteil der Patienten und Patientinnen (87 %) hatte einen Titer unterhalb der in der ELISA niedrigsten verwendeten Verdünnung von 1:12,5.

In unserer Kohorte ergaben sich keine Hinweise darauf, dass der Anteil der Patienten und Patientinnen mit erhöhten Anti-AAV9-Antikörpertitern mit dem Alter steigt (odds ratio = 1,051, 95 % CI 0,942-1,171), bzw. dass Patienten und Patientinnen mit erhöhten Titern älter waren als Patienten und Patientinnen mit niedrigen Titern (p = 0,37).



Schlussfolgerungen: Die niedrige und altersunabhängige Prävalenz von Anti-AAV9-Antikörpern in unserer Kohorte deutet darauf hin, dass eine intravenöse AAV9-basierte Gentherapie auch bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit SMA machbar ist, und zwar unabhängig vom Geschlecht, SMA-Typ, der Gehfähigkeit oder dem Beatmungsstatus. Dieses Ergebnis könnte zudem auf die Behandlung anderer neurologischer Erbkrankheiten mit rekombinanten AAV9-Vektoren übertragbar sein.

602

Neuropathien in der Pandemie: Fragebogenbasierte Erfassung von Symptomen und Bedürfnissen unter Lockdown-Bedingungen

Noortje W.M. van den Braak¹, Regina Broschwitz¹, Christina Dumke¹, Ulrike Schöne¹, Friederike Bähr¹, Greta Z Peschke¹, Pascal Achenbach¹, Robert Brunkhorst¹, Jörg B. Schulz¹, Stephan Züchner², Maike F. Dohrn^{1,2}
¹Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²John P. Hussman Institute for Human Genomics and Department of Human Genetics, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, United States

Hintergrund: Seit 2020 ist die Welt überschattet von der globalen Pandemie mit COVID-19. Nicht nur für Patienten und Patientinnen, welche an COVID-19 erkrankt sind oder Angst haben, sich zu infizieren, sondern auch für das Gesundheitssystem, die Wirtschaft und sogenannte nicht-essentielle Unternehmen sind die Folgen schwer. In unserer neuromuskulären Ambulanz entstanden einerseits Priorisierungsänderungen (in Personal und Zeit) zugunsten der Akutmedizin und andererseits viele neue, meistens schwer zu beantwortende Fragen, Bedürfnisse und Sorgen bei Patienten und Patientinnen mit seltenen Erkrankungen.

Ziele:

1. Erfassung der Ängste und Bedürfnisse von Patienten und Patientinnen mit seltenen Neuropathien im Kontext geänderter Versorgungsstrukturen.
2. Klinische Validierung eines strukturierten Patienten- und Patientinnenfragebogens als Alternative zu persönlichen ambulanten Vorstellungen.

Fragestellung: Welche Sorgen und Bedürfnisse äußern Patienten und Patientinnen mit seltenen Neuropathien im Angesicht der Pandemie? Wie repräsentativ lassen sich Symptome und klinische Befunde mithilfe eines systematischen Fragebogens erheben?

Methoden: Eingeschlossen wurden drei Kohorten: Patienten und Patientinnen mit hereditären Neuropathien, mit inflammatorischen Polyneuropathien sowie mit idiopathischen Small-Fiber Neuropathien. Bei allen wurde die jeweilige Diagnose im Vorfeld durch erfahrene Ärzteschaft in unserer neuromuskulären Ambulanz (RWTH Aachen) gestellt. In der Pandemiezeit erhielt jeder Patient und jede Patientin denselben strukturierten Fragebogen. Teil A adressierte die subjektiven Bedürfnisse und Sorgen in der COVID-19 Pandemie, Teil B krankheits-spezifische Fragen: sensible und motorische Probleme, Gangunsicherheit, Familienanamnese und Komorbiditäten. Die Validierung des Fragebogens erfolgte mithilfe vorausgegangener Untersuchungsbefunde.

Ergebnisse: 86 Patienten und Patientinnen wurden eingeschlossen (Mann: Frau: Divers = 47%: 52 %: 1%). Das mediane Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 54.5 Jahre (IQR 46.3-61.0 Jahre). Patienten und Patientinnen mit Small-Fiber-Neuropathie (n=45), autoimmun-inflammatorischen (n=26) und hereditären Neuropathien (n=15) nahmen teil. Die meisten Patienten und Patientinnen (59%) beschrieben milde bis mäßige Einschränkungen der Alltagsaktivitäten durch die Covid-19 Pandemie. Eine schwere Beeinträchtigung wurde angegeben von 28% und keine von 12%. 54% der Patienten und Patientinnen äußerten Sorgen bezüglich der eigenen Gesundheit und 76% bezüglich der Gesundheit von Angehörigen. Eine positive Familienanamnese war assoziiert mit vermehrter Sorge um den Gesundheitsstatus der Angehörigen (Odds Ratio 2.4).

37% der Befragten äußerten große Sorgen, an COVID-19 zu erkranken mit möglicherweise schwerem Verlauf. 34% der Befragten fürchteten eine Verschlechterung der Neuropathie nach COVID-19 Infektion. 33% berichteten, Therapiemaßnahmen (z. B. Physiotherapie) nicht wahrnehmen zu können. Nur 7 % gaben an, aufgrund ihrer Pflegebedürftigkeit Schwierigkeiten zu haben, Abstandsvorgaben einzuhalten.

Zwischen den untersuchten Kohorten bestand kein signifikanter Unterschied im Schweregrad der Alltagsbeeinträchtigung. Frauen äußerten eine größere Beeinträchtigung als Männer. Patienten und Patientinnen mit rein distalen sensiblen Defiziten gaben geringere Beeinträchtigungsniveaus an als Personen mit zusätzlichen proximalen Empfindungsstörungen. 52 Studienteilnehmende (65 %) fühlten sich gut informiert durch das behandelnde Ärzteteam, 21 % wünschten mehr Informationen und 16 % hielten sich mit Fragen lieber zurück, um in der Versorgungskrise nicht zu stören.

Die im Fragebogen angegeben sensiblen Plus- und Minussymptome korrelierten signifikant mit den gesammelten Untersuchungsbefunden (leichte Berührung und Temperaturempfinden). Die im Fragebogen angegebene Gangunsicherheit korrelierte mit Vorhandensein einer afferenten Ataxie.

Alle in der Untersuchung beschriebenen Fußdeformitäten (Hohlfüße, Krallenzehen) und Muskelatrophien wurde im Fragebogen ebenfalls angegeben, jedoch waren nicht alle berichteten Fußdeformationen und Muskelatrophien im Untersuchungsbefund beschrieben.

Schlussfolgerungen: Die COVID-19 Pandemie hat einen relevanten Einfluss auf Bedürfnisse und Sorgen von Menschen mit seltenen Neuropathien. Fragebögen sind eine gute Methode, um Patienten und Patientinnen nachzuverfolgen, wenn ein Krankenhausbesuch nicht möglich ist.

612

Efficacy of conventional fragment analyses and exome sequencing as diagnostic approach for movement disorders- data from a single center study

Benita Menden¹, Claudia Dufek¹, Natalie Deininger¹, Maren Rautenberg¹, Florian Harmuth¹, Joohyun Park¹, Kathrin Grundmann-Hauser¹, Anne S. Soehn¹, Marc Sturm¹, German Demidov¹, Stephan Ossowski¹, Olaf Riess¹, Rebecca Schüle², Matthias Synofzik², Ludger Schoels², Tobias Haack¹

¹Institute of Human Genetics, Tübingen, Deutschland; ²Department of Neurology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Deutschland

Background and aim: Movement disorders (MD) comprise a clinically and genetically heterogeneous group of disorders that often overlap on the phenotypic and molecular level. Over the last years, the implementation of broad sequencing approaches combined with in-depth phenotypic characterization substantially improved the diagnostic yield. However, published cohorts with a systematic assessment of genetic testing strategies are rather small and the range of performed genetic tests and observed diagnostic yields is highly variable. This single center study aimed to evaluate the efficacy of a combined diagnostic approach of conventional fragment analyses (FA) and exome sequencing (ES) in order to provide a benchmark for currently evolving genome-based diagnostics applying bioinformatic tools that enable the detection of structural variants (SVs) and repeat expansions (REs) in genomes.

Methods: Metadata of individuals investigated by diagnostic-grade ES (n=2041) and/or FA (n=4726 tests in 1079 patients) between 10/2016 and 12/2020 were identified from in-house databases. The overlap cohort consisted of 511 individuals. Assignment to a MD subgroup in ES cases was determined by HPO-terms. Repeat length was determined by FA and systematically validated by genome sequencing (GS) in cases representative for the different RE loci.

Results: The HPO-based query identified 2041 MD index cases including individuals with ataxia (n=899), dystonia (n=265), spasticity (n=573), and combined MD (n=304). Overall diagnostic yield of ES was 19,7 % (ACMG class 4/5). Especially for the ataxia cohort the observed diagnostic yield declines with age. Highest diagnostic yield was reached in the spasticity group with 29 %. 11 % of pathogenic findings in ES were intronic and non-coding variants or CNVs.



Of all conducted FA (n=4726 tests in 1079 patients) 2.5 % revealed pathogenic findings in 10,8 % of all patients with MD. The diagnostic yield was highest for SCA8- analyses with 10 % and Friedreich ataxia, as well as FXTAS with 8 % and 7 % respectively. The diagnostic yield for SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 and DRPLA ranged between 0,4-3 %. SCA12 and SCA10 analyses revealed no pathogenic findings. Systematic validation via Expansion Hunter in GS confirmed all expanded alleles and repeat size was estimated precisely especially for shorter repeats.

Conclusion: Our data suggest that a genome-based diagnostic approach with expanded bioinformatic analyses including SVs, CVs, and REs has the potential to replace a step-by-step diagnostic approach using conventional methods. The improved detection of CNVs and REs on a GS basis as well as the detection of intronic and intergenic variants is expected to further increase the diagnostic yield in MD. Besides, this unbiased diagnostic approach will help clinicians to diagnose patients with atypical presentation.

615

Analysis of modifiers of polyglutamine diseases – Association between genetic polymorphisms and the age at onset in patients with Spinocerebellar Ataxia Type 3 and Huntington's Disease

Torben Laidig¹, Jaqueline Jung¹, Leah Czisch¹, Charlotte Meyer¹, Rahel-Maria Burger¹, Priscila Pereira Sena¹, Jonas J. Weber^{1,2}, Daniel Weishäupl¹, Laura Dengler¹, Theocharis Tsoleridis¹, Libo Yu-Täger^{1,2}, Huu Phuc Nguyen², Laura Bannach Jardim³, Maria Luiza Saraiva-Pereira⁴, Marcondes C. França Jr⁵, Carlos R. Gordon⁶, Mario R. Cornejo-Olivas⁷, Thomas Ott¹, Thorsten Schmidt¹

¹University of Tübingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tübingen, Deutschland; ²Ruhr-University Bochum, Human Genetics, Bochum, Deutschland; ³Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁵Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil; ⁶Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁷Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Peru

Background: Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) / Machado-Joseph disease (MJD) and Huntington's disease (HD) are autosomal-dominantly inherited neurodegenerative disorders caused by an increased number of CAG repeats in the *ATXN3* and *HTT* genes, respectively. Consequently, this increase in repeats leads to an expanded polyglutamine domain and therefore to misfolding and aggregation of the encoded proteins. For both diseases, the number of CAG repeats inversely correlates with the age at onset (AAO) resulting in an earlier manifestation of clinical symptoms in patients with a higher number of repeats. However, this correlation explains only about 50 % of variance in terms of AAO. Therefore, other factors also play a role in the disease progression of SCA3 and HD.

Objective: The objective of this study is to assess genetic factors in the form of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and their influence on disease progression in SCA3 and HD. Additionally, we aim to explore the effects of the analyzed SNPs on AAO in both SCA3 and HD patients in order to evaluate whether they can be seen as general factors modulating disease progression in hereditary neurodegenerative polyglutamine disorders.

Methods: In order to evaluate potential modifiers of AAO, more than 500 European and South American SCA3 and HD patients were genotyped for promising SNPs in the *ATXN3* gene. Methods being used included allele-specific PCR, high resolution melting analysis, and Sanger sequencing.

Results: As the PCR-product included the CAG repeat region, genotyping by allele-specific PCR allowed for the determination of an allele-specific haplotype for the normal and expanded alleles. Regression analysis of the data indicates a correlation between the analyzed SNPs within the *ATXN3* gene and the AAO.

Conclusion: In addition to contributing to the further understanding of the pathophysiology of SCA3 and HD and improving the ability to predict disease progression, our results could also have implications on the development of therapeutic strategies, such as allele-specific antisense oligonucleotide therapy.

Wann wird eine Small zur Large Fiber Neuropathie? Prospektive Untersuchung des natürlichen Verlaufs idiopathischer SFN

Christina Dumke¹, Greta Z. Peschke¹, Roman Rolke², Maike Dohrn^{1,3}

¹Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Palliativmedizin, Aachen, Deutschland; ³University of Miami, Miller School of Medicine, Dr. John T. Macdonald Foundation, Department of Human Genetics and John P. Hussman Institute for Human Genomics, Miami, Florida, United States

Hintergrund: Small Fiber Neuropathien (SFN) sind eine ursächlich heterogene Erkrankungsgruppe, die sich in Form einer sensiblen, meist längenabhängigen Neuropathie manifestiert. Durch Schädigung und/oder Dysfunktion der kleinen, dünn myelinisierten A δ - sowie unmyelinisierten C-Nervenfasern entstehen die typischen Symptome: neuropathische Schmerzen, Hyp- und Parästhesien sowie autonome Funktionsstörungen. Die Prävalenz der SFN im Erwachsenenalter wird auf ca. 53/100.000 geschätzt. Mögliche Ätiologien einer SFN sind Diabetes mellitus (DM), Hypovitaminosen, Genveränderungen, v.a. in für spannungsabhängige Natriumkanäle kodierenden Genen, sowie immunologische Ursachen. Bis zu 50 % der SFN bleiben ursächlich ungeklärt (idiopathisch). Über den natürlichen Verlauf von SFN ist wenig bekannt. Kleineren Studien zufolge findet in bis zu 25 % nach mehreren Jahren eine Konversion in eine Large Fiber Polyneuropathie statt.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, den Verlauf idiopathischer SFN longitudinal zu untersuchen und mögliche Symptommuster zu detektieren, die frühzeitig auf eine Konversion einer SFN in eine Large Fiber Polyneuropathie hindeuten.

Methoden: Es wurde aus einem ursprünglichen Kollektiv von 100 Patienten und Patientinnen mit idiopathischer SFN ein Drittel über einen Zeitraum von bis zu 4,5 Jahren nachbeobachtet. Dafür wurden bei allen Patienten und Patientinnen eine detaillierte neurologische Untersuchung, Quantitativ Sensorische Testung (QST), sudomotorische Funktionstestung, Elektroneurographie, laborchemische Untersuchungen auf bekannte ätiologisch zugrunde liegende Ursachen sowie eine molekulargenetische Untersuchung (Gesamtexomsequenzierung) durchgeführt. Zudem wurden die Medikationshistorie und die alltagsrelevante Beeinträchtigung erfasst.

Ergebnisse: Die nachfolgend präsentierten Daten befinden sich z.T. noch in der Erfassung. Sowohl objektiv als auch subjektiv ließ sich innerhalb von 2,5-4,5 Jahren Nachbeobachtungszeit ein Krankheitsprogress detektieren, wenn auch subjektiv knapp die Hälfte der Patienten und Patientinnen einen stabilen Erkrankungsverlauf angaben. Objektiv wurde bei ca. 2/3 der Teilnehmer*innen ein klinisch-neurologischer Befundprogress meist im Sinne einer Zunahme bzw. Ausbreitung der detektierbaren Sensibilitätsstörungen nachgewiesen. Selten hingegen traten Zeichen einer Large Fiber Beteiligung im Sinne einer Hyporeflexie, afferenten Ataxie, Paresen oder Atrophien auf. Eine Konversion in eine Large Fiber Polyneuropathie wurde elektrophysiologisch nur in wenigen Fällen (<20 %) beobachtet. Eine Zunahme der mittels QST und Sudoscan detektierbaren Dysfunktion der kleinen Nervenfasern ergab sich bei ebenfalls <20 %.

Hingegen wurde in einigen Fällen eine Befundbesserung der Nervenfunktion gezeigt. Laborchemisch ließ sich bei ca. 1/6 der Patienten und Patientinnen eine Ätiologie der bis dato als idiopathisch geltenden SFN detektieren (DM sowie rheumatologische Erkrankungen). Unverändert gab die überwiegende Mehrzahl der Patienten und Patientinnen eine subjektive alltagsrelevante Beeinträchtigung durch die SFN an. Prädiktoren für eine wahrscheinliche Konversion der SFN zu einer Large Fiber Polyneuropathie konnten bislang noch nicht detektiert werden, zu untersuchen bleibt jedoch u. a. ein Zusammenhang mit den geschädigten Nervenfasertypen in der QST sowie möglichen Laborparametern (work in progress).

Schlussfolgerungen: Patienten und Patientinnen mit idiopathischer SFN sollten engmaschig neurologisch angebunden werden, um eine Konversion zur Large fiber Polyneuropathie sowie mögliche behandelbare Ätiologien nicht zu verpassen. Weitere Studien sind notwendig, um die Ursachen und den Verlauf vermeintlich idiopathischer SFN besser zu verstehen.



651

Alterierte Dynamik verschiedener DNA-Reparaturproteine in einem humanen, neuronalen in-vitro Zellmodell der FUS-ALS

Marcel Naumann¹, Anne Richter², Stephan W. Grill³, Andreas Hermann^{1,4,5}

¹Sektion für Translationale Neurodegeneration "Albrecht Kossel", Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ²Herzzentrum Dresden an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ³Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Rostock/Greifswald, Rostock, Deutschland; ⁵Center for Transdisciplinary Neurosciences Rostock (CTNR), Universitätsmedizin Rostock, Universität Rostock, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Mutationen in *FUS* (*Fused in Sarcoma*) sind ursächlich assoziiert mit ca. 5 % der genetischen ALS Fälle. *FUS* ist überwiegend im Zellkern lokalisiert und fungiert als DNA-/RNA-bindendes Protein u. a. in Splicing, Transkription und DNA Reparatur. In Folge von DNA Schäden wird primär PARP1 (Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase 1) aktiviert, welches verzweigte PAR Ketten synthetisiert, woran u. a. *FUS* und andere Proteine des DNA-Reparaturapparates binden. Als essenzieller pathogener Mechanismus der *FUS*-ALS wurde in zahlreichen Studien die Umverteilung des mutierten *FUS* in das Zytoplasma beschrieben, woraus sowohl ein nukleärer Mangel als auch eine zytoplasmatische Aggregation resultieren.

Kürzlich wurde die insuffiziente Rekrutierung von mutiertem *FUS* zum Ort eines DNA-Schadens u. a. durch unsere Arbeitsgruppe als wichtiges pathophysiologisches Element identifiziert.

Ziele:

1. Betrachtung des Einflusses von *FUS*-Mutationen auf verschiedene DNA Schadensreparaturwege
2. Beleuchtung der dynamischen Umverteilung von WT und mutiertem *FUS* durch DNA Schadensprozesse

Fragstellung: Ergeben sich insuffiziente DNA-Reparaturmechanismen aufgrund der zellulären Umverteilung des mutierten *FUS* Proteins in das Zytoplasma resultierend in einem nukleärem Mangel?

Methoden: Als Zellmodell wurden *in vitro* humane, spinale Motoneurone mit WT-*FUS* oder MUT-*FUS* (P525L) verwendet die mittels CRISPR/Cas9n erzeugt und mit einem GFP-tag c-terminal versehen worden sind.

Zur vergleichenden Analyse der Dynamik verschiedener DNA-Reparaturfaktoren über die Zeit wurden einzelne Zellen im Zellkern mit einem linearen Laser sequentiell bestrahlt um zeitlich und räumliche präzise DNA Schäden zu erzeugen. Im Anschluss wurden sie der indirekten Immunfluoreszenzfärbung unterzogen und anschließend durch Immunfluoreszenzmikroskopie beurteilt. Die Auswertung erfolgte mittels der ImageJ software.

Ergebnisse: Es konnte eine signifikant verminderte *FUS*-P525L-GFP-Rekrutierung zum Schadensort im Vergleich zum Wildtyp festgestellt werden, wobei die zytoplasmatische Fehllokalisierung als ursächlich anzusehen ist. Durch die Messung des zytoplasmatischen *FUS*-GFP Signals über die Zeit konnte erstmals gezeigt werden, dass sowohl *FUS*-Wildtyp als auch Mutante in der Lage sind, zytoplasmatisches *FUS*-Reservoir nach nukleär zu rekrutieren. Obwohl das zytoplasmatische *FUS*-GFP Signal für die *FUS*-Mutante signifikant höher ausfiel im Vergleich zum *FUS*-Wildtyp, blieb jedoch eine geringe, nukleäre Rekrutierungsfähigkeit im DNA-Schadensfall erhalten.

Das Vorhandensein und die Dynamik von PARP1 am DNA Schadensort zeigte sich unbeeinträchtigt von der *FUS* Mutation. Nach pharmakologischer Inhibition von PARP1 zeigte sich der Verlust der *FUS* Rekrutierung unabhängig vom Genotyp. Interessanterweise fand sich darunter jedoch eine geringe Restsynthese von PAR Ketten.

Hinsichtlich des DNA Einzelstrangbruchreparatursystems konnte für den Reparaturfaktor XRCC1 eine geringe, aber signifikant stärkere Rekrutierung bei WT Neuronen beobachtet werden.

Ebenso zeigte sich für die Faktoren des klassischen Doppelstrangbruchreparatursystems (Non-homologous end-joining) Ku70 und Ku80 ein signifikant stärkeres Rekrutierungssignal in WT Neuronen.

Schlussfolgerungen: Die Signalwege sowohl der klassischen DNA Doppelstrangbruch- als auch der Einzelstrangbruchreparatur zeigten sich negativ affiziert durch die c-terminale *FUS* Mutation P525L. Aufgrund der Tatsache, dass die Mutation zu einem nukleären Mangel von *FUS* führt, ist davon auszugehen, dass dieses ALS-assoziierte Protein eine universelle

Funktion im Rahmen der DNA Schadensreparatur einnimmt. Zukünftige Arbeiten sollten die Reparaturkapazitäten unter pharmakologischer Inhibition des PAR abbauenden Enzyms PARG untersuchen, da dies bekanntermaßen die nukleäre Konzentration von FUS erhöhen kann trotz c-terminaler Mutation. Dies könnte langfristig zu pharmakologisch-therapeutischen Optionen für die FUS-ALS führen.

676

ProtectDys: Eine globale Kohorte zur Untersuchung von reduzierter Penetranz und variabler Expressivität bei monogenen Dystonieformen

Lara Mariah Lange¹, Karen Grütz¹, Eva-Juliane Vollstedt¹, Björn-Hergen Laabs², Zied Landoulsi³, Sebastian Loens⁴, Tobias Bäumer⁴, Norbert Brüggemann^{1,5}, Meike Kasten¹, Alexander Münchau⁴, Patrick May³, Inke R König², Katja Lohmann¹, Christine Klein¹

¹Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ³Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Luxembourg, Luxembourg; ⁴Institut für Systemische Motorikforschung, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Abteilung für Neurologie, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Reduzierte Penetranz bezeichnet das Phänomen des Vorliegens einer an sich pathogenen genetischen Variante ohne Entwicklung des entsprechenden Phänotyps. Das Phänomen ist bei einer Reihe genetischer Erkrankungen bekannt; bei den meisten dominant vererbten Mutationen in Dystonieformen ist die Penetranz auf 30 - 50 % reduziert, z. B. in den Genen *TOR1A*, *THAP1*, *SGCE* und *GCH1*. Ein weiteres klinisch relevantes Phänomen ist die variable Expressivität, die sich auf den Grad der Ausprägung eines bestimmten Phänotyps bei Personen mit einem bestimmten Genotyp bezieht. Nicht nur verschiedene Mutationen innerhalb eines Gens, sondern auch dieselbe genetische Variante, können in Individuen ein variables phänotypisches Spektrum verursachen, teils sogar innerhalb von Familien. Interessant sind auch das weite phänotypische Spektrum sowie Überschneidungen innerhalb der heterogenen Gruppe der Bewegungsstörungen: So können z. B. pathogene Varianten in Dystonieformen auch bei Patienten und Patientinnen mit einem reinen Parkinsonsyndrom (ohne Dystoniezeichen) beobachtet werden und umgekehrt. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher nur wenig verstanden.

Ziele: Identifizierung modifizierender Faktoren, die die variable Expressivität und reduzierte Penetranz von pathogenen Varianten in Dystonieformen beeinflussen anhand einer großen, globalen Kohorte (ProtectDys).

Fragestellung: Welche genetischen und nicht-genetischen Faktoren beeinflussen reduzierte Penetranz und variable Expressivität bei monogenen Dystonieformen?

Methoden: Zur Identifizierung von Mutationsträgern wurden zwei Strategien verwendet:

1. Identifizierung von Mutationsträgern durch eigene und kollaborative Untersuchungen von Dystonie-Patienten und -Patientinnen, z. B. im Rahmen von Mutationsanalysen von Patienten und Patientinnen aus Dystonieregistern wie DysTract (<http://dystract.cio-marburg.de/de/>) oder der DystoniaCoalition (<https://www.1.rare diseasesnetwork.org/cms/dystonia>), sowie von Parkinson-Patienten und -Patientinnen und gesunden Kontrollpersonen aus der ProtectMove-Kohorte.
2. Darüber hinaus haben wir auf der Grundlage unseres MDSGene-Projektes (<https://www.mdsgene.org>) Publikationen über Mutationsträger in Dystonieformen identifiziert. Die korrespondierenden Autoren dieser Publikationen wurden per E-Mail kontaktiert, um Daten und Biomaterialien von symptomatischen (Dystonie und andere Bewegungsstörungen) und asymptomatischen Trägern pathogener Varianten in Dystonieformen zu erbitten. Wir planen, für alle verfügbaren Proben eine genomweite Genotypisierung mittels des Neurobooster Arrays (https://github.com/GP2code/Neuro_Booster_Array) durchzuführen, welcher einen speziellen, auf Dystonie- und Parkinsongene zugeschnittenen *custom content* enthält. In einem weiteren Schritt sollen dann *modifier studies* im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien durchgeführt werden, um klinische und genetische Einflussfaktoren auf Penetranz und Expressivität zu identifizieren.



Ergebnisse: Bisher enthält die ProtectDys-Kohorte DNA-Proben von ~70 Teilnehmern mit pathogenen Varianten in Dystoniegenen, die im Institut für Neurogenetik, Lübeck vorliegen. Davon leiden 68 % an einer Dystonie, 12 % an einer Parkinson-Erkrankung und 20 % sind gesunde Teilnehmende, die überwiegend Angehörige von DYT-THAP1-Patienten und Patientinnen sind. In der gesamten ProtectMove-Kohorte ist die Häufigkeit von Mutationen in den untersuchten Dystoniegenen ist bei Dystonie-Patienten und Patientinnen am höchsten (1,2 %), gefolgt von der in Parkinson-Patienten und Patientinnen (0,4 %) und Kontrollen (0,2 %). Auf der Grundlage von publizierten Mutationsträgern haben wir zudem bereits >300 weitere Zentren aus ~40 Ländern identifiziert, um zusätzliche Patienten und Patientinnen für genomweite Assoziationsstudien zu sammeln und damit die ProtectDys-Kohorte auszubauen und unsere Analysen auf ein größeres, multiethnisches Kollektiv (n=500) auszuweiten.

Schlussfolgerungen: Genetische Varianten in Dystoniegenen können nicht nur bei Patienten und Patientinnen mit Dystonien, sondern auch bei gesunden Kontrollen sowie Patienten und Patientinnen mit anderen Bewegungsstörungen, wie bspw. PD, gefunden werden. Mit dem Ausbau einer globalen, multizentrischen Kohorte und einer genomweiten Assoziationsstudie in dieser Kohorte werden wir in der Lage sein, Mechanismen der reduzierten Penetranz und variablen Expressivität besser verstehen zu können.

680

WARS2-associated disorders: Novel cases and altered mitochondrial integrity

Martje Pauly¹, Georg-Christoph Korenke², Anne Grözinger¹, Kirstin Plötze-Martin¹, Frauke Hinrichs¹, Ana Cazurro Gutiérrez³, Belen Pérez-Dueñas³, Alfonso Macaya Ruiz³, Borut Peterlin⁴, Ivana Babić Božović⁴, Aleš Maver⁴, Alexander Münchau¹, Katja Lohmann¹

¹Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Deutschland; ³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁴University medical centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Background: WARS2 encodes the mitochondrial form of the tryptophanyl-tRNA synthase. Biallelic mutations (homozygous or compound heterozygous) have been linked to the syndromes *neurodevelopmental disorder, mitochondrial, with abnormal movements and lactic acidosis, with or without seizures* (OMIM: 617710) and *Parkinsonism-dystonia 3, childhood-onset* (OMIM: 619738). Whereas the original reports described a predominantly neurodevelopmental phenotype, subsequent cases presented with predominant movement disorders. To date, 22 cases have been described in the literature.

Aim: To expand the phenotypical spectrum of WARS2-associated disorders by identifying new cases as well as functional analysis of the detected variants.

Methods: Analysis of exome-sequencing data of a 19-year old male with childhood-onset tremor-parkinsonism syndrome and his healthy parents did not reveal a convincing diagnosis after initial analysis in 2018. We had identified biallelic variants in WARS2 but on the basis of knowledge at that time, these variants were not considered disease-causing. Therefore, the exome data were included in the GPAP platform as part of the SolveRD project (<https://solve-rd.eu/>) for comprehensive reanalysis.

Meanwhile, the WARS2-associated phenotype had been expanded in the literature (PMIDs: 31282308, 31970218, 32120303, 34890876), and we re-evaluated the WARS2 variants. We also searched for additional patients within the GPAP platform and contacted the submitters of another two patients with two rare, potentially pathogenic variants in WARS2. Detailed clinical information and biomaterials became available for the patients.

Functional studies of the variants were performed including sequencing of cDNA and Western blotting for MTCO2 (a component of the respiratory chain) in patient-derived fibroblast cultures. Additional functional studies are ongoing, including Western blotting for WARS2 and immunostaining for the mitochondrial network.

Results: In our index patient (P1), we identified two rare variants in *WARS2* in the compound heterozygous state, a missense change (p.Trp13Gly) and a truncating variant (p.Pro266ArgfsTer10). Two additional patients were identified within GPAP who carried compound heterozygous *WARS2* variants and presented with overlapping phenotypic features (parkinsonism, tremor, cognitive impairment/decline). All patients carried the same missense variant on one allele and a predicted truncating variant on the other allele (P2: p.Gln116Ter, P3: c.349-1G>A). Biospecimen (DNA, mRNA, and/or fibroblast cultures) were available in 7 members of the three families. Sequencing of cDNA in P3 and his father, who also carries the splice site variant, showed skipping of Exons 3 and 4 in about half of the transcripts. Western blotting of MTCO2 in P1 and P2 showed a trend of increased levels of MTCO2 in mutation carriers compared to healthy controls. Analysis of the mitochondrial morphology and Western blotting for *WARS2* are currently underway.

Conclusions: Due to the recently reported expansion of the phenotypic spectrum of *WARS2*-linked disease, we were able to establish the disease cause in three additional patients. This further underlines that re-analysis of exome data is crucial to increase the diagnostic yield of exome sequencing by looking for recently established novel phenotype-genotype relations.

Acknowledgements: RD-Connect (EU-funded, grant number 305444)

685

Hereditäre Transthyretin-Amyloidose: Konfokale Cornea-Mikroskopie (CCM) zeigt Small-Fibre-Affektion bei präsymptomatischen Anlageträgern und primär kardialen Phänotypen

Andreas Thimm^{1,2}, Maria Papanthasiou³, Sara Oubari⁴, Alexander Carpinteiro^{4,5}, Hartmut Schmidt⁶, Christoph Kleinschnitz^{1,2}, Mark Stettner^{1,2}, Tim Hagenacker^{1,2}

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum, Essen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Essen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Essen, Institut für Mikrobiologie, Essen, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) ist eine seltene autosomal-dominante und lebensbedrohliche Systemerkrankung, die je nach zugrundeliegender Mutation des *TTR*-Gens in unterschiedlichem Ausmaß zu Kardiomyopathie (ATTRv-CM) und/oder Polyneuropathie (ATTRv-PN) führt. Die Beteiligung des peripheren Nervensystems zeigt sich häufig früh in Form einer Small-Fibre-Neuropathie. Angesichts in den letzten Jahren zunehmender medikamentöser Behandlungsoptionen ist die frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung von höchster prognostischer Bedeutung. Bei der konfokalen Cornea-Mikroskopie (CCM) handelt es sich um ein in der Diagnostik peripherer Neuropathien etabliertes, rasch und wiederholt durchführbares nicht-invasives Verfahren zur In-vivo-Darstellung trigeminaler A δ - und C-Fasern im subbasalen Nervenplexus der Cornea.

Ziele: Ziel der Studie war die Untersuchung kleinkalibriger und unmyelinisierter Nervenfasern im subbasalen Nervenplexus der Cornea mittels CCM bei Patienten und Patientinnen mit ATTRv-Amyloidose mit primär kardialen bzw. neuropathischem Phänotyp und präsymptomatischen Anlageträgern.

Fragstellung: Inwieweit eignet sich die CCM als diagnostische Methode zur Früherkennung einer Small-Fibre-Affektion im Falle der ATTRv-Amyloidose?

Methoden: In unserer Querschnittsstudie wurden eine genetisch und phänotypisch heterogene Gruppe von 20 Patienten und Patientinnen mit ATTRv-Amyloidose sowie 5 präsymptomatische Anlageträger mittels CCM untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Alle Studienteilnehmer wurden mit einem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop (Heidelberg Retina Tomograph III, Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg) unter-



sucht. Die corneale Nervenfaserdichte (CNFD), der corneale Nervenverzweigungskoeffizient (CNBD) sowie die corneale Nervenfasergesamtlänge (CNFL) wurden mittels eines automatisierten Algorithmus (ACCMetrics Image Analysis tool v1.1, Universität Manchester, Großbritannien) bestimmt. Zudem wurde die Zellinfiltration in die subbasalen Schichten der Cornea manuell ausgewertet. Hierbei wurden nach morphologischen Kriterien dendritische und nicht-dendritische Zellen jeweils mit bzw. ohne Nervenfaserkontakt unterschieden.

Ergebnisse: CNFD und CNFL waren bei den Patienten und Patientinnen mit ATTRv-Amyloidose gegenüber der Kontrollgruppe deutlich reduziert – unabhängig vom jeweiligen klinischen Phänotyp (ATTRv-CM vs. ATTRv-PN). Die präsymptomatischen Anlageträger zeigten eine ähnliche Reduktion der CNFD wie manifest Erkrankte, jedoch keine Abweichung in den anderen untersuchten Faserparametern von der Kontrollgruppe. Nur bei den ATTRv-Patienten und Patientinnen ließen sich vermehrte corneale Zellinfiltrate nachweisen, die invers mit der Nervenfaserdichte korrelierten, nicht bei den präsymptomatischen Anlageträgern.

Schlussfolgerungen: Die CCM könnte sich als sensitive Methode zur Früherkennung einer Small-Fibre-Beteiligung im Rahmen der ATTRv-Amyloidose bereits in einem präsymptomatischen Stadium eignen. Nervenfaserverassozierte Zellinfiltrate scheinen symptomatische von präsymptomatischen Patienten und Patientinnen zu unterscheiden. Die Ergebnisse der Studie legen einen immunvermittelten Mechanismus als Faktor in der Pathogenese der Amyloid-Neuropathie nahe.

724

Multi-omic analyses reveals early denominators of ALS pathogenesis

Mojan Parvaz¹, Lucas Caldi Gomes¹, Sonja Hänzelmann², Sergio Oller², Johanna Knöferle¹, Isabell Cordts¹, Robin Khatri¹, Fabian Hausmann², Constantin Holzapfel², Melanie Ebbing², Sven Heins², Marie Gebelin³, Pavol Zelina⁴, Marta Canizares Luna⁴, Laura Pasetto⁵, Pia Gutmiedl¹, Magdalena Kuzma-Kozakiewicz⁶, Qihui Zhou⁷, Dieter Edbauer⁷, Endre Laczko⁸, Valentina Bonetto⁵, R. Jeroen Pasterkamp⁴, Christine Carapito³, Hubert Rehrauer⁸, Ralph Schlapbach⁸, Stefan Bonn², Paul Lingor¹

¹Technical University of Munich, München, Deutschland; ²Center for Biomedical AI, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ³Hubert Curien Multi-disciplinary Institute (IPHC) – University of Strasbourg, Strasbourg, France; ⁴University Medical Center - Utrecht Brain Center, Utrecht, Netherlands; ⁵Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy; ⁶Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ⁷German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), München, Deutschland; ⁸Functional Genomics Center Zurich (FGCZ), Zurich, Schweiz

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressive neurodegenerative disorder with a long diagnostic delay. Because of the poor prognosis and insufficient therapeutic options, a better characterization of early neuropathological changes in ALS is urgent. Profiling ALS pathomechanisms might ultimately lead to the identification of new diagnostic markers and auspicious molecular targets for early intervention.

Aims: To identify molecular determinants and novel mechanisms of motoneuron degeneration using multi-omic analyses, as well as to validate promising molecular targets and pharmacological compounds in models of ALS *in vitro* and *in vivo*.

Methods: We analyzed well-characterized human postmortem tissue from prefrontal cortex of sporadic ALS patients (n=52) and age-adjusted controls (n=50) (from four European brain banks), and compared these to brain tissue derived from four transgenic ALS mouse models (B6SJL-Tg(SOD1*G93A)1Gur/J [SOD1]; C57BL/6-Tg(Prnp-TARDBP*M337V)4Ptrc/J [TDP43]; (poly)GA-NES/C9orf72 (R26(CAG-Is1-175GA)-29xNes-Cre) [C9orf72]; Tg(Prnp-FUS)WT3Cshw/J [FUS]). Biosamples were subjected to multi-omics analyses: RNA sequencing experiments were conducted using the Illumina platforms NovaSeq 6000 (for transcriptomics) and HiSeq 2500 (for small RNA sequencing); proteomics and phospho-proteomics were conducted by label-free LC-MS (nanoLC-MS/MS, Orbitrap Q-Exactive Plus), while metabolomics was done using the Q-Exactive HF X-hybrid (QEx) platform. Differential expression (DE) analyses were performed with customized frameworks based on DESeq2 conducted in R/Python, separately for male and female subjects/animals.

Results: In the mean, we detected 17.020 genes, 842 miRNAs and 2.568 proteins in the mouse models and 19.525 genes, 736 miRNAs and 2.344 proteins in the human material. miRNA numbers represent both mature and hairpin sequences. The C9orf72 mouse model displayed the most pronounced alterations in genes (1.827 DE genes in females/1.467 in males), miRNA and proteins, corresponding to the most severe clinical phenotype (survival of ~4.5 weeks). Models for TDP43, SOD1 and even less FUS showed more subtle changes. Changes captured in the human postmortem brains were also subtle and more obvious in males: (13 DE genes (females)/33 (males)).

Functional annotation results revealed enrichment for already known, but also many yet undescribed mechanisms in ALS, such as cell survival, cytoskeleton and synaptic organization, neuroinflammation, RNA transport/handling, and cell adhesion mechanisms. Differences in the deregulation levels and enriched pathways indicated an important influence of sex on the pathological mechanisms.

Conclusions: Our multi-omic profiling approaches revealed novel disease-relevant pathways and molecular therapeutic candidates in ALS. Currently, multi-omic integration of results is ongoing using multivariate semantic data integration. Phospho-proteomics and metabolomics datasets are currently being processed and will be integrated to the other omics levels shortly. Selected molecular targets will be validated *in vivo* and *in vitro* using small molecule compounds. Ultimately, our efforts might lead to the identification of more targeted disease-modifying therapeutic strategies for this disease.

757

Molekulargenetische Primärdiagnostik einer Myotonen Dystrophie Typ II (PROMM) nach allogener Stammzelltransplantation

Jochen Schäfer¹, Annika Saak¹

¹Uniklinikum C.G.Carus, Neurologie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Die myotone Dystrophie Typ II (DM2, PROMM) wird verursacht durch eine instabile CCTG-Repeatexpansion im CNBP-Gen. Klinisch stehen eine proximale Myopathie, Muskelkrampi und Myotonie im Vordergrund, aber es können auch zusätzliche kardiale, ZNS- und ophthalmologische Symptome auftreten. Allogene Knochenmark- und periphere Blutstammzelltransplantationen werden erfolgreich bei verschiedenen benignen und malignen hämatologischen Erkrankungen eingesetzt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass hämatopoetische, pluripotente Stammzellen das Potenzial haben, sich in andere Zelltypen wie neuronale, epidermale oder Muskelzellen zu transdifferenzieren.

Fragestellung/Methodik: Ein 66-jähriger Patient stellte sich mit einer seit vielen Jahren langsam progredienten proximalen Myopathie und Myotonie vor. Im Alter von 62 Jahren war bei ihm eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert worden; daraufhin erfolgte unter Verwendung von Stammzellen seines HLA-identischen Bruders eine allogene Transplantation peripherer Blutstammzellen (allo-PBSCT). Aufgrund der klinischen Konstellation muskulärer Symptome wurde beim Indexpatienten eine DM2 vermutet, sodass Blut (vor und nach Stammzelltransplantation), Urinsediment, Mundschleimhaut-Mucosa und Haarfollikel auf das Vorliegen einer pathologischen CCTG-Repeat-Expansion untersucht wurden.

Ergebnisse: Die Blutprobe vor der Transplantation zeigte retrospektiv die für DM2 charakteristische (damals nicht beschriebene) heterozygote Expansion des CCTG-Repeats im CNBP-Gen. Die Blutprobe nach der Transplantation wies lediglich zwei normal große Allele nach, was das erfolgreiche Engraftment des Transplantats beweist. DNA aus Urinsediment und Haarfollikeln zeigte einen gemischten Chimärismus mit 3 normal großen und einem expandierten Allel; in bukkalen Zellen wurde lediglich (mutationstragende) Empfänger-DNA nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Die Existenz von Spender-DNA in Blut, Haarfollikeln und Urothelzellen beweist *in vivo*, dass bei unserem Patienten eine Transdifferenzierung von hämatopoetischen Stammzellen in Blutzellen, Haarfollikel und Urothelzellen, nicht jedoch in Mundschleimhaut-Mucosa, erfolgt ist. Wegen dieses gewebespezifisch und individuell unterschied-



lichen Ausmaßes der Transdifferenzierung von hämatopoetischen Stammzellen müssen molekulargenetische Analysen bei Patienten und Patientinnen nach Stammzelltransplantationen stets in mehreren Geweben parallel erfolgen, um nicht relevante pathologische Befunde zu übersehen.

787

Proof-of principal: CE-certified automatic imaging analysis further defines disease specific MRI characteristics in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4)

Tobias Lindig^{1,2}, Benjamin Bender^{1,2}, Eva Bürkle¹, Ludger Schöls^{3,4,5}, Tim W. Rattay^{3,4,5}

¹University Hospital Tübingen, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Tübingen, Deutschland;

²AIRamed GmbH, Tübingen, Deutschland; ³University of Tübingen, Department of Neurodegenerative Disease, Hertie-Institute for Clinical Brain Research, and Center for Neurology, Tübingen, Deutschland; ⁴German Center of Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Deutschland; ⁵University of Tübingen, Center of rare diseases (ZSE), Tübingen, Deutschland

Background: Hereditary spastic paraplegias (HSP) are a group of clinically and genetically heterogeneous disorders with the hallmark of progressive spastic gait disturbance. Usage of MR imaging biomarkers is limited to experts. Automatic quantitative reports provide access for clinicians to data analysis. We therefore set out to evaluate their usability in a small cohort of patients with hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4).

Methods: We analysed 3T MRI 3D-T1 datasets of 14 genetically confirmed SPG4 patients and 14 age and sex matched healthy controls using a commercial segmentation tool (AIRAscore structure 1.1.2) to test the usability for small cohorts, and to compare them to previous published VBM results.

Results: We identified a reduction in total brain volume of 33.5 percentiles ($p = 0.01$) caused mainly by a reduction in white matter (28.8 percentiles, $p = 0.008$) in SPG4 patients compared to controls without reduction in total gray matter. Additionally involved brain regions which we were able to identify using the AIRAscore were the midbrain (28.3 percentiles, $p = 0.025$) and the formerly not detected hippocampus (19.6 percentiles, $p = 0.025$) in SPG4.

Conclusion: Quantitative imaging reports proved to work as an easily accessible, fully automatic screening tool for clinicians even in a small cohort of a rare genetic disorder. We were able to delineate the involvement of white matter and specify involved brain regions to guide further detailed expert analysis. Group comparisons using percentiles allow us to confirm or predict results from VBM analyses and are therefore a suitable and simple screening tool for clinicians without in-depth knowledge of image processing.

Novel Phenotype with Prominent Cerebellar Oculomotor Dysfunction in Spastic Paraplegia Type 39

Sebastian Viertauer¹, Ingo Kurth², Katja Eggermann², Christian Eggers¹

¹Kepler Universitätsklinikum, Neuromed Campus, Neurologie 1, Linz, Österreich; ²Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Humangenetik, Aachen, Deutschland

Objective The term hereditary spastic paraplegia (HSP) comprises an ever-expanding array of neurological disorders with distinct aetiologies. Spastic paraplegia (SPG) 39 is one of the many genetically defined types with features of other organs and neurological systems in addition to paraspasticity. We describe a large kindred with a novel clinical phenotype as, in addition to spastic paraplegia, affected subjects suffered from a prominent cerebellar oculomotor dysfunction with two hitherto undescribed mutations of *PNPLA6*.

Methods Three of five genetically tested family members of a large kindred were affected by spastic gait and a unique and prominent cerebellar oculomotor dysfunction. Further clinical, imaging, laboratory and videonystagmographic data were analyzed. Genetic analysis was done using next-generation sequencing.

Results The most salient clinical feature, in addition to paraspasticity, in three of five subjects was cerebellar oculomotor dysfunction with an upbeating nystagmus provoked by downward gaze. Genetic analysis revealed two hitherto unknown sequence variants in the *PNPLA6* gene, a splice-site variant c.1635+3G>T and a missense variant c.3401A>T, p.(Sp1134Val).

In addition to cerebellar oculomotor dysfunction, compound-heterozygous siblings presented with lower limb spasticity and a moderate hypogonadotropic hypogonadism in the female. A paternal uncle being homozygous for the splice-site variant of *PNPLA6* presented with increased lower limb reflexes and an unstable gait. Treatment with 4-aminopyridin, a potassium channel blocker, lead to meaningful improvement of clinical symptoms.

Conclusion The unique and prominent cerebellar ocular motor disorder in our family broadens the spectrum of clinical phenotypes associated with variations in the *PNPLA6* gene. The finding of paraspasticity with cerebellar oculomotor dysfunction alongside inconspicuous brainstem imaging may raise suspicion of complex HSP with *PNPLA6* mutations.

Neurologische Symptome von Patient:innen mit Transthyretin-Amyloidose bei neurologischer Erstvorstellung im Amyloidosezentrum Niedersachsen

Janna Margaretha Siemer¹, Lea Grote-Levi¹, Daria Tkachenko¹, Nora Möhn¹, Martin Hümmert¹, Anja Hänselmann², Johann Bauersachs², Udo Bavendiek², Thomas Skripuletz¹, Stefan Gingele¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Trotz des zunehmenden Bewusstseins unter Neurologen und Neurologinnen für die Häufigkeit der Transthyretin-Amyloidose insbesondere bei der Differentialdiagnose von Polyneuropathien, wird die Häufigkeit und Vielschichtigkeit der neurologischen Manifestationen noch häufig unterschätzt. Dies trifft insbesondere für die Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose zu.

An der Medizinischen Hochschule Hannover verfolgt das Amyloidosezentrum Niedersachsen einen interdisziplinären Diagnostik- und Behandlungsansatz, welcher unter anderem die neurologische Mitbetreuung von Patienten und Patientinnen mit hereditärer (ATTRv) und Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt) ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung umfasst.



Ziele: Erfassung der neurologischen Beteiligung sowohl bei der hereditären als auch bei der Wildtyp-Form der Transthyretin-Amyloidose.

Fragestellung: Welche neurologischen Symptome weisen Patienten und Patientinnen einer gemischten ATTR-Kohorte bei Erstvorstellung in einem Amyloidose-Zentrum auf?

Methoden: 59 Patienten und Patientinnen wurden bei neurologischer Erstvorstellung im Amyloidosezentrum Niedersachsen untersucht, elf (19 %) mit ATTRv und 48 (81 %) mit ATTRwt. Die erste Visite umfasste neben einem ausführlichen Anamnesegespräch eine vollständige neurologische Untersuchung, sowie die Erhebung verschiedener klinischer Scores.

Unter anderem wurden der R-ODS (Rasch-built-Overall-Disability-Scale), INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Score und der MRC (Medical Research Council) Sum Score (8 Muskelgruppen) erhoben. Primäres Ziel war es, Zeichen einer Polyneuropathie zu identifizieren. Elektrophysiologische Messungen wurden bei elf ATTRv Patienten und Patientinnen (100 %) und 35 ATTRwt Patienten und Patientinnen (73 %) ergänzt.

Ergebnisse: Während 100 % der ATTRv Patienten und Patientinnen Zeichen einer Polyneuropathie zeigten, konnte auch bei 43 (90 %) der Patienten und Patientinnen mit Wildtyp-Variante eine Polyneuropathie diagnostiziert werden. Die Unterschiede in den klinischen Scores zeigten eine stärkere Betroffenheit der Patienten und Patientinnen mit genetischer Variante (Mittelwerte: INCAT: 4, R-ODS: 31, MRC: 68) gegenüber Betroffenen mit erworbener Form (Mittelwerte: INCAT: 2, R-ODS: 39, MRC: 79). In der Kohorte mit genetischer Ätiologie der Erkrankung berichteten im Anamnesegespräch acht Personen (73 %) von sensibler und drei Personen (27 %) von motorischer Symptomatik im Sinne einer Polyneuropathie. Gangunsicherheiten wurden in sechs (55 %) und autonome Beschwerden in fünf (45 %) Fällen angegeben.

Die klinische Untersuchung zeigte währenddessen eine Pallhypästhesie bei allen Untersuchten, Paresen bei sechs (55 %) und einen unsicheren Liniengang bei neun Patienten und Patientinnen (82 %). In der elektrophysiologischen Messung wurden bei neun (82 %) pathologische Befunde entsprechend einer Polyneuropathie gesichert. Störungen der sensiblen Wahrnehmung und Gangunsicherheiten wurden von 18 (38 %) und ein subjektiver Kraftverlust von fünf (10 %) der Patienten und Patientinnen mit ATTRwt angegeben. Von autonomen Beschwerden berichteten 14 (29 %) Patienten und Patientinnen. Klinisch imponierten auch in dieser Kohorte Pallhypästhesie in 40 Fällen (83 %), während Paresen bei elf (23 %) und pathologische Befunde in den erschwerten Gangproben bei 33 (69 %) Patienten und Patientinnen festgestellt wurden. Eine für die Polyneuropathie typische Befundkonstellation in der Elektrophysiologie bestand bei 17 Personen (35 %).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass unabhängig von der Erkrankungsätiologie bei der großen Mehrheit der Betroffenen mit Transthyretin-Amyloidose eine Polyneuropathie vorliegt. Auffällig ist hierbei besonders die Häufigkeit der Polyneuropathie-Diagnose bei Patienten und Patientinnen mit ATTRwt. Dies unterstreicht die Relevanz der neurologischen Mitbetreuung aller TTR-Amyloidose-Patienten und -Patientinnen.

Darüber hinaus verdeutlicht die Diskrepanz zwischen den subjektiven Symptomanangaben und den pathologischen Befunden in der klinischen Untersuchung, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten und Patientinnen sich des Ausmaßes einer neurologischen Beteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht bewusst ist. Der interdisziplinäre Ansatz der Patienten und Patientinnenbetreuung ist daher von entscheidender Bedeutung.

Three interacting pathogenic genotypes causing a complex neurological phenotype in a patient with muscular weakness

Sibylle Wilfling^{1,2}, Mustafa Kilic¹, Markus Lenglinger¹, Robert Weissert¹, Ralf Linker¹, Ute Hehr², De-Hyung Lee¹

¹Department of Neurology, Medbo Bezirksklinikum and University Clinic Regensburg, Regensburg, Deutschland; ²Center for Human Genetics, Regensburg, Deutschland

Background: Genetic diseases are rare disorders, but account in total for about 80 % of the rare diseases that affect about 4 million people alone in Germany¹. Thus, it is not uncommon that patients may suffer from more than one genetic disease. Due to the huge range of genetic diseases with partially overlapping symptoms, it is often difficult to get a genetic diagnosis, especially in patients with multiple mutually interfering pathogenic genotypes.

Case description: We report on a patient with slightly delayed motor milestones, frequent falls and muscular weakness beginning in his childhood. The symptoms were slowly progressive and at the age of 29, the patient was merely able to walk a few steps and could no longer climb stairs or elevate his arms. Neurological examination showed atrophic and asymmetric tetraparesis with proximal accentuation. Laboratory parameters indicated elevated levels of creatine kinase (range 490-720 U/l). After several years with a diagnosis of "progressive muscular dystrophy", the patient finally received genetic counseling at the age of 35. Then, additional non-neurologic clinical manifestations as gynecomastia and small testes were noted. No further close family members were affected.

Results: A karyogram (Fig. 1) confirmed a suspected Klinefelter syndrome. Additionally, a partial deletion of the DMD gene (Fig. 2, corresponding to Becker or Duchenne muscular dystrophy) as well as facioscapulohumeral dystrophy (FSHD) were proven.

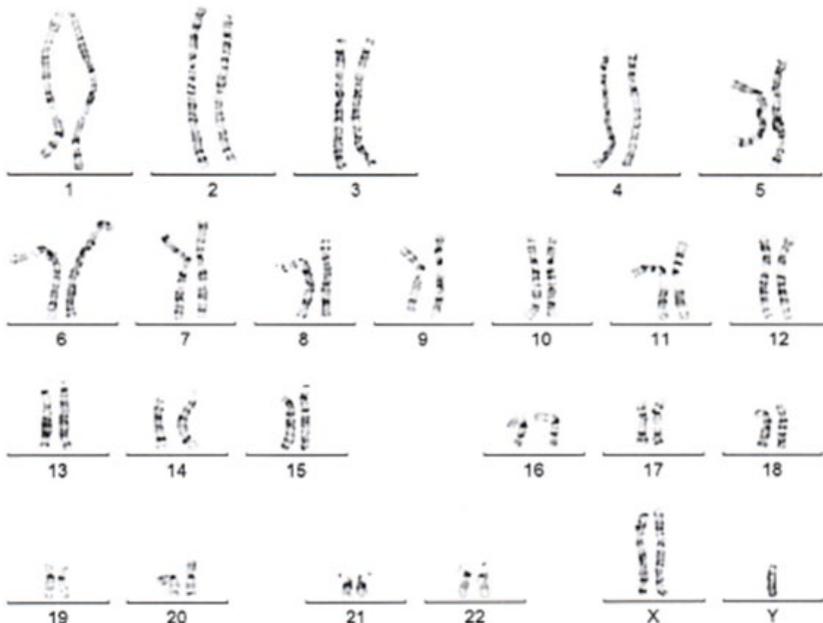


Fig.1: karyogram confirming the 47,XXY karyotype

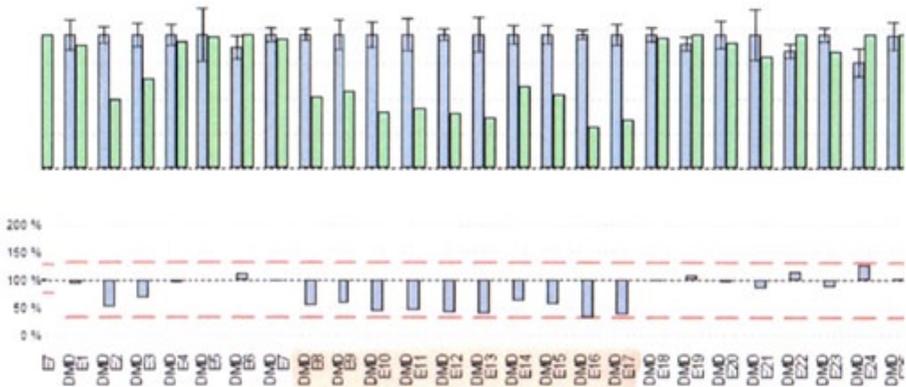


Fig. 2: MLPA showing a partial deletion of the DMD gene

Klinefelter syndrome describes male patients with an additional X chromosome (karyotype 47, XXY) and has an incidence of about 1:1000 males. It was suspected based on the gynecomastia and the small testes that are typical symptoms, but could not explain the muscular symptoms. The DMD gene is located on the X chromosome. Females usually do not have any or only a minor clinical phenotype as they usually possess a second X chromosome without mutation.

Accordingly, Klinefelter males should have minor symptoms with proximal accentuation of muscular weakness at most and usually show a 2-10 fold increase in CK levels, matching the CK levels in our patient. Nevertheless, for an XXY male carrier of a partial DMD deletion the weakness was unexpectedly severe and the genetic findings still did not explain the limited arm abduction and the scapula alata. This can be attributed to the FSHD. Typical FSHD patients suffer from weakness of the upper (proximal) extremities and have difficulties elevating their arms. Altogether, we assume that the three different genetic diseases interfere with each other and cause the unspecific and unique clinical phenotype in our patient.

Conclusions: This case report underlines that patients may suffer from more than one (genetic) disease simultaneously, especially if the clinical phenotype exceeds that of a single genetic disease. In addition, an interdisciplinary neurogenetic approach can be advantageous. Both aspects are crucial in order to guarantee an accurate diagnosis (that may affect also other family members), optimal medical treatment and to prevent mistreatments.

References:

1. Nationaler Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen – Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge (https://www.achse-online.de/de/was_tut_ACHSE/namse/pdf/nationaler_Aktionsplan/nationaler_aktionsplan_.pdf)

CONDSIAS - der lange Weg zur Diagnose

Blagovesta Tsoneva¹, Sibylle Wilfing^{1,2}, Mustafa Kilic¹, Ralf Linker¹, Isabel Wiesinger³, Ute Hehr², De-Hyung Lee¹

¹Bezirksklinikum Regensburg/Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Neurologie, Regensburg, Deutschland;

²Zentrum für Humangenetik, Regensburg, Deutschland; ³Bezirksklinikum Regensburg/Universitätsklinikum Regensburg,

Zentrum für Neuroradiologie, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Die kindliche stressinduzierte Neurodegeneration mit variabler Ataxie und epileptischen Anfällen (CONDSIAS) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im ADPRHL2-Gen^{1,2} verursacht wird. Zu den Symptomen gehören Entwicklungsverzögerung, Schwäche, Dystonie, altersbedingte epileptische Anfälle, Ataxie und (sensomotorische) Neuropathie^{1,2}. CONDSIAS ist eine fortschreitende Krankheit, wobei der Tod in den bisher beschriebenen Fällen in der Regel im Kindes- oder Jugendalter eintritt^{1,2}.

Kasuistik: Eine 24-jährige Patientin stellte sich mit progredienten Symptomen wie Stand- und Gangataxie mit Muskelhypotonie, Hypästhesie beider Beine, zunehmenden kognitiven und koordinativen Defiziten, Diplopie und psychiatrischen Auffälligkeiten vor. Darüber hinaus waren eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz, eine atypische Pinealzyste sowie elterliche Blutsverwandtschaft bekannt. Die Diagnostik ergab eine Polyneuropathie und Pyramidenbahnschädigung der unteren Extremitäten sowie eine weitreichende homogene Kontrastmittelaufnahme des Thoraxmyelons. Der elektroenzephalographische Befund war zunächst unauffällig. Die Symptome verschlimmerten sich, bis die Patientin einen nicht konvulsiven Status epilepticus erlitt.

Es folgte die Einleitung einer Allgemeinanästhesie. Nach umfangreicher Differentialdiagnostik (einschließlich Lipid- oder Kupferspeicherkrankheiten, Vaskulitis, Dysferlinopathie, Amyloid-Neuropathie, CIDP, Mitochondriopathie, Porphyrrie, Prionenkrankheit) wurde bei der Exom-Sequenzierung eine homozygote pathogene Mutation (p.(Val335Gly) homozygot) in ADPRHL2 nachgewiesen, die die Diagnose CONDSIAS bestätigte.

Schlussfolgerungen: Aufgrund der genetischen Heterogenität, des variablen Phänotyps und einer Vielfalt bestehender nicht-genetischer Differentialdiagnosen ist die Diagnose neurogenetischer Störungen eine Herausforderung in der täglichen klinischen Routine. Der vorliegende Fall von CONDSIAS im Erwachsenenalter, einer Krankheit mit weltweit nur wenigen bekannten Patienten und Patientinnen, verdeutlicht dieses Problem. Diffuse Symptome und häufige Krankenhausaufenthalte sollten mit äußerster Aufmerksamkeit betrachtet und unvoreingenommen neu bewertet werden.

Literatur:

1. Danhauser K, Alhaddad B, Makowski C, et al. Bi-allelic ADPRHL2 Mutations Cause Neurodegeneration with Developmental Delay, Ataxia, and Axonal Neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2018;103(5):817-825. doi:10.1016/j.ajhg.2018.10.005
2. Ghosh SG, Becker K, Huang H, et al. Biallelic Mutations in ADPRHL2, Encoding ADP-Ribosylhydrolase 3, Lead to a De-generative Pediatric Stress-Induced Epileptic Ataxia Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2018;103(3):431-439. doi:10.1016/j.ajhg.2018.07.010



971

Fallbericht einer schweren frühkindlichen epileptischen Encephalopathie mit Knochendeformitäten und Gelenkkontrakturen aufgrund einer ADAM 22 Mutation

Corinna Doege¹, David Overberg², Peter Lasch², Stephanie Spranger³, Martin Classen², Angela Hagendorff¹, Birgit Kauffmann¹

¹Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Neuropädiatrie, Bremen, Deutschland; ²Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Bremen, Deutschland; ³Praxis für Humangenetik, Bremen, Deutschland

Hintergrund: ADAM 22 (A Disintegrin And Metalloprotease domain) ist ein Membranprotein welches bei der Zell- Zell und Zell-Matrix-Interaktion eine Rolle spielt, u. a. im Rahmen der Muskelentwicklung und der Neurogenese. Mutationen im ADAM 22 Gen führen zu einer schweren frühkindlichen epileptischen Enzephalopathie (EIEE 61). Wir präsentieren ein kleines reifgeborenes Mädchen, welches ab der ersten Lebenswoche eine schwere, pharmakoresistente Epilepsie entwickelte, eine gravierende Entwicklungsstörung zeigte und schließlich im Alter von 6 Monaten verstarb.

Fallbericht: Nach unauffälligem SS-Verlauf Spontanpartus mit 40 + 6 SSW. Aufgrund einer rechtsseitigen Zwerchfellparese war eine konventionelle Beatmung bis zum 4. Lebenstag erforderlich, anschließend war intermittierend eine High-Flow-Atemhilfe unterstützend notwendig. In der Erstuntersuchung zeigte sich eine Arachnodaktylie sowie Kontrakturen der Hand- und einzelner Fingergelenke und der Kniegelenke. Bereits am zweiten Lebenstag entwickelte die Patientin tonische Anfälle, myoklonische Anfälle sowie fokale Anfälle, die z.T. migrierten. Die Anfallslast war hoch (bis zu 50 Anfälle/d). Das EEG zeigte generalisierte und multifokale epilepsietypische Potentiale Mit unzureichendem Effekt eingesetzte Antikonvulsiva waren Levetiracetm, Vitamin B6, Vitamin B6 Phosphat, Folsäure, Sultiam, Valproat, Topiramate, Clobazam, Perampanel und Methylprednisolon-Pulse. Zeitweise oder partiell wirksam waren Phenobarbital (Initialphase), Natrium-Kanalblocker (Phenytoin, Lacosamid, Vigabatrin) und Cannabidiol, eine vorübergehende deutliche Stabilisierung der Anfallsaktivität gelang nur durch eine intravenöse Dauerinfusion von Midazolam und Ketanest.

Auch eine ketogene Diät zeigte keine ausreichende Wirksamkeit. In der ersten Lebenswoche durchgeführte Schädelsonographien sowie eine Kernspintomogramm ergaben einen Normalbefund. Ein Re-MRT im Alter von 2,5 Monaten zeigte eine Ventrikelasymmetrie, im Alter von 5 Monaten zeigte sich eine erhebliche Myelinisierungsstörung und veränderter Signalintensität der Kerngebiete. Im Verlauf waren evozierte Potentiale (FAEP, VEP) deutlich pathologisch. Eine eindeutige Kontaktaufnahme mit der Umgebung gelang dem Mädchen bereits nach wenigen Wochen nicht mehr. Im Alter von 6 Monaten verstarb die Patientin schließlich im häuslichen Umfeld in einer Palliativ-Situation.

Schlussfolgerungen: Einzelne Fallberichte legen nahe, dass ADAM 22 Mutationen zu einer epileptischen Encephalopathie führen und somit auch die Lebenserwartung verkürzt sein kann. Ein compound heterozygote ADAM 22 Mutation führte bei unserer kleinen Patientin zu einer schweren, pharmakoresistenten epileptischen Encephalopathie mit erheblicher Entwicklungsstörung und kontinuierlicher neurologischer Verschlechterung. Die Anfälle migrierten z. T. bei insgesamt sehr hoher Anfallslast. Ein nachhaltiger wirksames Therapie-Konzept ließ sich nicht etablieren. Die Patientin verstarb im Alter von 6 Monaten im häuslichen Umfeld in einem palliativen Setting.

Accelerated long term forgetting bei Multiple Sklerose Patienten: Anwendung einer neuropsychologischen Testmethode zur Detektion alltagsrelevanter Gedächtnisdefizite im frühen Stadium der Multiplen Sklerose

Johannes Stalter¹, Kaweh Pars^{1,2}, Karsten Witt^{1,2}

¹Universität Oldenburg, Abteilung für Neurologie, Oldenburg, Deutschland; ²Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Universitätsklinik für Neurologie, Oldenburg, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-neuroimmunologische und somit lebensbegleitende Erkrankung. 40–65 % aller MS-Patienten und -Patientinnen leiden neben motorischen Einschränkungen an Gedächtnisstörungen. Die Graduierung der Symptomlast nach dem Expanded Disease Status Scale (EDSS) dominiert die motorische Domäne, obwohl die Lebensqualität der MS-Patienten und -Patientinnen durch kognitive Störungen stärker beeinflusst wird als durch motorische Störungen. Neuropsychologische Testbatterien nutzen Gedächtnisteste, die sich darauf verlassen, dass Gedächtnisstörungen schon über einen kurzen Zeitintervall der Informationspeicherung erkannt werden können.

Unter Accelerated long term forgetting (ALF) versteht man einen überdurchschnittlichen Verlust von Gedächtnisinhalten über einen längeren Zeitraum von z. B. 7 Tagen, welcher neuropsychologischen Routinetestungen entgeht. Diese Testmethode kann ein Subjective Memory Impairment (SMI) widerspiegeln.

Ziele: In dieser Studie soll anhand des ALF-Konzept Gedächtnisstörungen bei bereits milde betroffenen MS-Patienten und -Patientinnen nachgewiesen werden und mit ihrem subjektiven Störungsbild in Beziehung gesetzt werden.

Fragestellung: Ist ALF bei MS-Patienten und -Patientinnen nachweisbar und gibt es einen Zusammenhang mit SMI? Lässt sich SMI mittels der ALF-Technik objektivieren?

Methoden: In dieser prospektiven Observationsstudie wurden 30 RR-MS-Patienten und -Patientinnen im frühen Krankheitsstadium (mittlerer EDSS \pm SD=1,1 \pm 0,9) und 30 gematchte gesunde Kontrollen (HC) untersucht. Bei allen Teilnehmenden wurde eine ALF-Testung (Wörterliste, geometrische Figur, logisches Gedächtnis (LG); jeweils aktiv und passiv) an drei Messpunkten - Baseline, 30 Minuten und 7 Tage - durchgeführt. SMI wurde mittels einer Skala (0 – 100; Höhere Werte zeigen eine höhere subjektive Beeinträchtigung) angegeben. Zusätzlich wurde die Fatigue Impact Scale (FIS) zur Erfassung der Tagesmüdigkeit, das Montreal Cognitive Assessment (generelle kognitive Funktion) und der Symbol Digit Modality Test (Verarbeitungsgeschwindigkeit) erhoben. Als primäres Outcome (PO) wurde der Quotient der 7-Tage-Messung und der 30-Minuten-Messung definiert.

Ergebnisse: Die demographischen Charakteristika der Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des mittleren Alters (Jahre \pm SD; MS 28,56 \pm 3,83 vs. HC 29,3 \pm 6,38) oder der Bildung gemessen an den Schuljahren (Jahre \pm SD; MS 12,03 \pm 0,96 vs. HC 12,03 \pm 1,24). Die Analyse zeigte eine signifikante Differenz für PO_{word-list} (MS 0,66 \pm 0,13 vs. HC 0,82 \pm 0,16; p<=0,001) und PO_{LG} (MS 0,88 \pm 0,15 vs. HC 1,01 \pm 0,12; p=0,02) aber nicht für PO_{figure} (MS 0,84 \pm 0,22 vs. HC 0,88 \pm 0,17; p=0,439). Ein Vergleich der übrigen Testung ergab signifikante Unterschiede für SMI (MS 35,67 \pm 15,9 vs. HC 24,67 \pm 9,73; p=0,004) und für den FIS (MS 36,27 \pm 21,21 vs. HC 20,07 \pm 15,82; p=0,003), nicht aber für die neuropsychologische Routinetestung, Depressionen oder die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die Regressionsanalyse ergab einen Zusammenhang zwischen dem PO_{word-list} und den FIS (Koeffizient B=0,003; p=0,034; 95 %CI -0,005 – 0,0) und SMI (Koeffizient B=-0,004; p=0,01; 95 %CI -0,008 – -0,001). Für die HC-Gruppe ergaben sich deutlich niedrigere und nicht signifikante Zusammenhänge.



Schlussfolgerungen: MS-Patienten und -Patientinnen im frühen Stadium zeigen ein höheres ALF verglichen mit einer Kontrollgruppe, obwohl das initiale Lernen und Abrufen nicht beeinträchtigt ist. MS-Patienten und -Patientinnen zeigten weder Zeichen einer Depression noch einer Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten oder der Verarbeitungsgeschwindigkeit als konfundierende Variable. SMI kann mittels ALF-sensitiver Tests nachgewiesen werden. Bei MS-Patienten und -Patientinnen besteht ein größerer Einfluss der Tagesmüdigkeit auf die Gedächtnisleistung als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse zeigen die klinische Alltagsrelevanz der ALF-Testung, die in einer routinemäßigen neuropsychologischen Testung nicht evident werden und liefern wichtige Hinweise bezüglich der kognitiven Einschränkungen und deren Diagnostik bei MS-Patienten und -Patientinnen.

44

Rehabilitationsprogramm bei Post-COVID-Fatigue

Nora Müller¹, Robin Roukens²

¹Georg-August-Universität Göttingen, Institut für Sportwissenschaften, Göttingen, Deutschland; ²Rhein-Sieg-Klinik, Neurologie, Nümbrecht, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen der COVID19-Infektion werden je nach Studie bei über 50 % der Betroffenen Post-COVID-Symptome festgestellt. Eines der Symptome mit der größten Auswirkung im Alltag ist Post-COVID-Fatigue. In der Neurorehabilitation werden bereits seit dem Abklingen der ersten COVID19-Infektionswelle Patienten mit Post-COVID-Syndromen behandelt. Oftmals wurden die bisherigen Therapieprogramme an die neue Patientenklientel angepasst, ohne eine Evidenz für die Therapie zu haben.

Ziele: Analyse und Evaluierung eines Post-COVID-Therapieprogramms in der Neurorehabilitation.

Fragestellung: Es stellt sich die Frage, ob eine Neurorehabilitation bei Post-COVID-Fatigue durchführbar und erfolgversprechend ist. Es stellt sich die Frage, welche Therapiebausteine sinnvoll genutzt werden können, Wirksamkeit zeigen und zudem die Symptomatik nicht verschlechtern (postexpositionelle malaise).

Methoden: Im Rahmen einer Kooperation zwischen dem Institut für Sportwissenschaften der Georg-August-Universität Göttingen und der neurologischen Abteilung der Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik Nümbrecht wurde allen Patienten nach COVID19-Erkrankung mit Fatigue-Symptomatik die Teilnahme an einem Therapieprogramm im Rahmen einer Beobachtungsstudie angeboten. Insgesamt 19 Rehabilitanden wurden eingeschlossen.

Das Therapieprogramm bestand aus Sporttherapie, Atemtherapie, Entspannungsverfahren, neuropsychologischer Diagnostik und Therapie, Diätberatung und Eduktationsgruppen von Patienten und Patientinnen. Es wurden zu Beginn und zum Abschluss des Therapieprogramms subjektive (FSMC) und objektive (IPN-Test) Untersuchungsparameter bestimmt.

Verglichen wurden die objektiven Parameter mit den altersentsprechenden Soll-Leistungen. Ergänzend erfolgten mit Hilfe eines Fragebogens die Erfassung subjektiver Eindrücke hinsichtlich des Therapieprogramms und der einzelnen Therapiebausteine.

Ergebnisse: Die FSMC-Werte haben sich bei allen Probanden und Probandeninnen verringert (Durchschnitts-Wert vor Therapie 70,6 im Sinne einer schweren Fatigue, nach Therapie 60,7 im Sinne einer mittelgradigen Fatigue). Im IPN-Test als submaximaler Belastungstest auf dem Fahrradergometer haben 43,8 % der Probanden und Probandeninnen den Zielpuls nach dem Programm erreicht, im Vergleich zu 37,5 % vor der Therapie. Die Ausdauerleistung konnte insgesamt bei 81,3 % der Probanden und Probandeninnen gesteigert werden. Die Probanden und Probandeninnen mit Fatigue lagen auch im Post-Therapie-Test noch deutlich unter der altersentsprechenden Soll-Leistung.

Schlussfolgerungen: Die gewonnenen Daten belegen, dass Post-COVID-Fatigue durch das von uns durchgeführte Therapieprogramm veränderbar ist und sich die Belastbarkeit im Sinne der Ausdauer verbessern lässt. Die Hälfte der Probanden und Probandeninnen blieb jedoch im Bewertungsmaß „schwere Fatigue“.

Im Fragebogen wurde insbesondere auf die Bedeutung der Abstimmung der Therapien im Therapieplan aufeinander hingewiesen. Besonders positiv bewertet wurde das im Rahmen der Entspannungsverfahren angebotene Tai Chi. Gefehlt habe ein Angebot zum Thema Schlaf und Schlafhygiene. Es traten keine Fälle mit Post-Expositioneller Malaise (PEM) auf.

49

Untersuchung der adaptiven Kontrolle im Alter und bei Parkinson Erkrankung

Julia Ficke¹, Julius Kricheldorf¹, Karsten Witt^{1,2}

¹Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Fakultät VI Medizin und Gesundheitswissenschaften, Abteilung für Neurologie, Oldenburg, Deutschland; ²Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Universitätsklinik für Neurologie, Oldenburg, Deutschland

Hintergrund: Das Konzept der dualen Kontrollmechanismen geht von einem proaktiven und reaktiven adaptiven Kontrollmechanismen aus. Studien zur Untersuchung der kognitiven Kontrolle bei der Parkinson-Krankheit, ergaben teilweise Defizite der proaktiven Kontrolle. Ergebnisse zur reaktiven Kontrolle liegen nicht vor.

Ziele: Das Verständnis von kognitiver Kontrolle im Alter und bei Parkinson Erkrankung zu verbessern.

Fragestellung: Gibt es Veränderungen der Adaptiven Kontrolle im Alter oder durch neurodegenerative Erkrankung der Basal Ganglien z. B. Morbus Parkinson?

Methoden: 30 junge- (M= 24,4 Jahre, 13 Frauen), 30 ältere gesunde Probanden (M= 59,4 Jahre, 12 Frauen) und 30 Patienten und Patientinnen mit Morbus Parkinson (M= 63,5 Jahre, 8 Frauen) führten eine adaptierte Version der numerischen Stroop-Aufgabe durch, bei der proaktive und reaktive Kontrolle getrennt untersucht wurden. Die Teilnehmenden mussten, die numerische Größe von zwei Ziffern zu vergleichen. In einem Teil der Items (induzierende Items) wurde die physikalische Größe manipuliert, um Kongruenzeffekte zu initiieren. Das Verhältnis von kongruent zu inkongruenten Stimuli (80:20) wurde auf Blockebene (proaktive Kontrolle) und Itemebene (reaktive Kontrolle) manipuliert. Um konfundierende Lernprozesse auszuschließen, wurden für die Auswertung nur nicht manipulierte diagnostische Items verwendet (Verhältnis Kongruenz 50:50).

In einem verallgemeinerten linearen gemischten Modell (GLMM) wurden die logarithmierten Reaktionszeiten der diagnostischen Items analysiert. Zusätzlich wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) verwendet, um ereigniskorrelierte Potenziale (ERPs), die N450 Komponente und der späte positive Komplex (LPC), als Korrelate der proaktiven und reaktiven Kontrolle zu untersuchen.

Ergebnisse: Die Analyse der proaktiven Kontrolle zeigte im GLMM eine signifikante Interaktion zwischen Kongruenz und Blockebene im Modell jung gegen alt ($\beta = -0.004$, $p < 0.001$) und im Modell alt gegen Parkinson ($\beta = -0.003$, $p < 0.001$). Post hoc Test zeigen, dass der Kongruenzeffekt in den hauptsächlich inkongruenten Blöcken kleiner ist als in den hauptsächlich kongruenten Blöcken. Beide Modelle zeigen keine signifikanten Effekt für eine dreifach Interaktion von Kongruenz, Blockebene und Gruppe. Das GLMM für die reaktive Kontrolle zeigte ebenfalls eine signifikante Interaktion zwischen Kongruenz und Itemebene im Modell jung gegen alt ($\beta = -0.004$, $p < 0.001$) und im Modell alt gegen Parkinson ($\beta = -0.005$, $p < 0.001$). Auch hier zeigte sich in den Post-hoc Tests dasselbe Muster wie bei der proaktiven Kontrolle. Eine dreifach Interaktion in beiden Modellen war ebenfalls nicht signifikant.

Die EEG-Daten werden aktuell ausgewertet und auf der Konferenz vorgestellt.

Schlussfolgerungen: In unserer Studie konnten wir zeigen, dass junge, ältere Erwachsene und Patienten und Patientinnen mit Morbus Parkinson proaktive und reaktive Kontrolle in der numerischen Stroop-Aufgabe nutzen. Keine Evidenz für Unterschiede in dem von uns genutzten Paradigma.



167

Profitieren Patienten mit einer ALS von Lernstrategien in einem lernpotenzialorientierten Gedächtnistest?

Ingo Uttner¹, Luzia Peredi¹, Olivia Küster¹, Dorothee Lulé¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Im Unterschied zu klassischen psychometrischen Verfahren erlaubt das Testing-the-Limits (TtL)-Paradigma durch die Hintereinanderschaltung mehrerer Testeinheiten in Kombination mit der Vorgabe von Lernstrategien auch eine Erfassung des Leistungspotenzials und damit der kognitiven Reserve. In früheren Arbeiten konnten wir zeigen, dass das von uns eingesetzte TtL-Verfahren mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 80 % sehr zuverlässig zwischen Patienten und Patientinnen mit v. a. beginnende Alzheimer-Demenz und Depressiven sowie gesunden Älteren, aber auch Personen mit „subcortical small vessel disease“ differenziert.

Fragestellung: Bislang keine Erfahrungen liegen mit diesem Verfahren bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) vor, einer Multisystemdegeneration, die sich neuropathologisch vom Motorkortex (Stadium 1) in den orbitofrontalen Kortex und, unter Einschluss des anteromedialen Temporallappens mit Hippocampus, bis nach parietal ausbreitet (Stadium 4). Neben motorischen finden sich auch schon früh kognitive Funktionseinschränkungen. Beschrieben werden abseits exekutiver Störungen auch mnestiche Defizite, wobei diese in den Stadien 1-3 der Erkrankung, in denen die gedächtnisrelevanten limbischen Strukturen noch nicht betroffen sind, primär Ausdruck der präfrontalen Funktionsstörung sein dürften und einer dadurch verminderten Fähigkeit, Lern- und Abrufstrategien zu nutzen. Dementsprechend wäre zu erwarten, dass die Vorgabe von Lernstrategien bei Patienten und Patientinnen im Frühstadium der ALS zu einer Verbesserung der mnesticen Leistungen führt.

Methoden: Untersucht wurden 38 Patienten und Patientinnen mit einer ALS (12 Frauen, 26 Männer; M/SD Alter: 61.82/9.17 Jahre; Bildung: 13.93/3.07 Jahre; ALS-FRS: 38.81/5.85; ECAS-gesamt: 109.46/14.57). Die mit dem ECAS gemessene Gedächtnisleistung lag bei $M=17.18$ ($SD=2.73$) von insgesamt 24 möglichen Punkten und damit oberhalb des kritischen cut-off Scores von 10, der den Verdacht auf eine hippokampale Funktionsstörung nahelegt. Auch die mittlere Progressionsrate mit einem Verlust von 0.61 ALS-FRS Punkten im Monat (SD 0.56) sprach gegen einen bereits fortgeschrittenen Krankheitsverlauf (cut off: 1.20 Punkte), ebenso die die Leistung im MMST (28.06/1.76). Als Vergleichsgruppe dienten 45 Gesunde ähnlichen Alters und Bildungsgrades (26 Frauen, 19 Männer; M/SD Alter: 64.78/7.99 Jahre; Bildung: 14.18/3.17 Jahre; MMSE: 28.78/1.41).

Als TtL-Paradigma wurde ein Wiedererkennungstest genutzt, bestehend aus einer Prä- und zwei Posttestbedingungen mit zwischengeschalteter Enkodierungsanweisung; erfasst wurden die Wiedererkennungsfehler.

Ergebnisse: Wie erwartet, konnten die ALS-Patienten und -Patientinnen ihre Wiedererkennungsleistung in den beiden Posttests (Anzahl Wiedererkennungsfehler M/SD Posttest 1: 2.16/2.11; Posttest 2: 3.08/2.38) gegenüber dem ohne Strategieanweisung durchgeführten Prätest (7.61/4.34) signifikant steigern ($p=0.009$ bis <0.001 ; T-Tests). Der Vergleich mit den Leistungen der Gesunden, die ebenfalls von der Strategieanweisung profitierten (Prätest: 6.69/3.96; Posttest 1: 1.71/1.91; Posttest 2: 1.49/2.09; Prä- vs. Posttest 1 bzw. 2: jeweils $p<0.001$; T-Tests), ergab bis auf eine höhere Anzahl an Wiedererkennungsfehlern in Posttest 2 ($p=0.001$; T-Test) keine Unterschiede.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass die Gedächtnisdefizite von ALS-Patienten und -Patientinnen in den noch nicht durch eine substantielle hippokampale Schädigung gekennzeichneten Stadien 1-3 der Erkrankung durch die Aufforderung, Lernstrategien zu nutzen, in einem Ausmaß kompensiert werden können, wie dies auch bei Gesunden gleichen Alters und Bildungshintergrundes möglich ist. Dies bestätigt die Hypothese, wonach die mnesticen Defizite von ALS-Patienten und -Patientinnen hier primär Ausdruck einer frontalen Dysfunktion sind und spricht dafür, den TtL-Ansatz für das klinische Staging zu nutzen.

Neurologists' divergent perceptions of amyotrophic lateral sclerosis patients' well-being on mechanical ventilation and gastrostomy, its important role in medical decision-making

Krzysztof Barć¹, Julia Finsel², Olga Helczyk², Susanne Baader², Helena Aho-Özhan², Albert Christian Ludolph^{2,3}, Magdalena Kuźma-Kozakiewicz¹, Dorothée Lulé²

¹Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ²Universität Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; ³DZNE, Ulm, Deutschland

Background: Physician's personal attitudes towards treatment options may impact medical counseling. A detailed understanding of factors which are associated with personal attitudes is essential to provide patient centered medical counseling.

Aim: To investigate intercultural neurologists' perception of well-being in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using gastrostomy (PEG), non-invasive, and/or invasive ventilation (NIV/IV) and to analyse the determinants and impact on the management of the above medical interventions (MIs).

Hypothesis: How does cultural background, demographic status and professional experience impact physician's personal attitudes towards NIV/IV/PEG.

Methods: The study was based on anonymous questionnaires for neurologists considering the clinical approach and personal attitudes towards the use of PEG, NIV, and IV in ALS patients. N=465 neurologists completed the questionnaire: N=228 from Germany and N=237 from Poland.

Results: The German and Polish neurologists estimated the quality of life in ALS patients using PEG and NIV as neutral, while low in individuals using IV. Regression model revealed an independent influence of palliative care training (PCT) and neurologist's age on that attitude in the German group. Higher values of estimated patients' depressiveness on PEG, NIV, and IV were found among the Polish neurologists. Marital status, experience in ALS and being a parent influenced independently the perception of patients' depressiveness in the German group, while the marital status, age, and PCT in the Polish neurologist group. Among German neurologists, a higher perception of patients' depressiveness in individuals using PEG, NIV, and IV was linked to a delayed MIs discussion whereas in the Polish group, it was the lower estimation of QoL in patients using PEG.

Conclusion: Neurologists' perception of ALS patients' well-being after MIs reflects their demographic status, professional experience, and potentially their cultural background. This perception plays an important role in the timing of MIs discussion possibly influencing the decision-making process.



355

KINO: Erprobung der Durchführbarkeit und Machbarkeit des Kölner Instruments zur nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome

Chiara Boveleth¹, Josef Kessler², Charlotte Schedlich-Teufer¹, Juan Carlos Baldermann¹, Michael Barbe¹, Elke Kalbe², Stefanie Jost¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ²Medizinische Psychologie - Neuropsychologie und Gender Studies der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Neuropsychiatrische Syndrome werden oft mit Hilfe von zeitaufwändigen, satzbasierten Selbstbeurteilungsfragebögen untersucht. Um neuropsychiatrische Syndrome schnell und nonverbal erfassen zu können, hat die Klinik und Poliklinik für Neurologie sowie die Abteilung für Medizinische Psychologie der Uniklinik Köln das Kölner Instrument zur nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome (KINO) entwickelt. Der grafikbasierte Fragebogen besteht aus den sechs Subskalen Depressionen, Manie, Fatigue, Angst, Impulskontrollstörung, Apathie sowie einem Halluzinationsitem. Die Skalen umfassen jeweils drei bis sechs Items. Die Pole der fünfstufigen Skalen werden grafisch durch Figuren abgebildet.

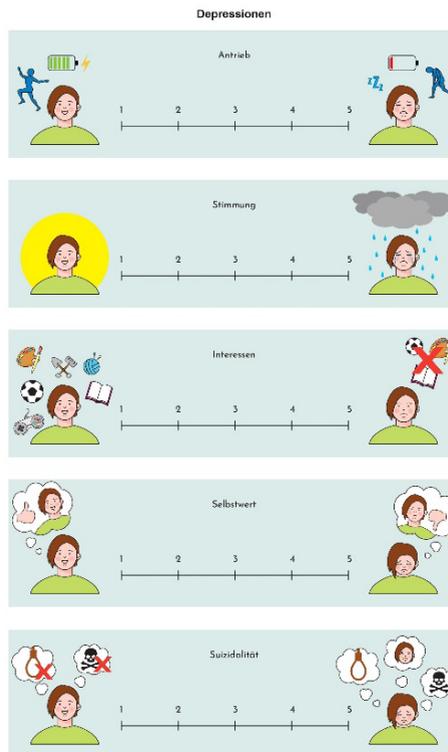


Abb. 1. KINO Subskala Depressionen

Ziele: Ziel der Studie war die Überprüfung der Durchführbarkeit und Machbarkeit des KINO. Außerdem wurden erste Daten zur Reliabilität und Validität bestimmt.

Fragestellung: Anhand einer Kontrollgruppe wurde untersucht, wie Teilnehmende die Durchführbarkeit und Machbarkeit des KINO bewerten, wie erste Daten zu Reliabilität und Validität zu beurteilen sind und ob es Unterschiede in den Daten zwischen dem KINO mit und ohne Skalenüberschriften gab.

Methoden: Die Daten wurden von November 2021 bis Januar 2022 erhoben. Einschlusskriterien waren: Alter ≥ 18 Jahre, Muttersprache Deutsch oder sehr gute Deutschkenntnisse. Ausschlusskriterien waren klinisch relevante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Die eingesetzte Testbatterie bestand aus einem Fragebogen zu soziodemografischen Daten, neuropsychologischen Testverfahren (MMST [3], DemTect A [4], TMT [8]), dem KINO, einem Feasibility-Fragebogen sowie etablierten satzbasierten Selbstbeurteilungsfragebögen (BDI-II [1], MSS [5], FSMC [7], HADS-D [2], QUIP [9], Halluzinationsitem, AES [6]). An dem Pilotprojekt nahmen 250 Personen teil. Die Versuchspersonen waren zwischen 18 und 82 Jahren alt ($N = 250$, $M = 47.26$, $SD = 16.26$, Frauen = 148 (59.2 %), Männer = 102 (40.8 %)).

Ergebnisse: Die Teilnehmenden bewerteten die Items zu Feasibility und Usability des KINO mit $M_{min} = 3.59$ ($SD = 1.10$) und $M_{max} = 4.59$ ($SD = 0.75$) von 5. Zwischen den Versionen des KINO mit und ohne Skalenüberschriften zeigten sich einige signifikante Unterschiede bezüglich der Bewertung der Durchführbarkeit und Machbarkeit.

Beispielsweise unterschieden sich die Versionen des KINO bezüglich der Verständlichkeit der Bedeutung der Figuren ($U = 4899.50$, $Z = -5.032$, $p < .001$) sowie in dem Ausmaß, in dem die Figuren die Pole der Items angemessen abgebildet haben ($U = 5966.00$, $Z = -3.103$, $p = .002$). Die Überprüfung der internen Konsistenz der Subskalen des KINO ergab Cronbachs Alpha-Werte zwischen .59 und .81. Alle Subskalen des KINO korrelierten signifikant mit den entsprechenden sprachbasierten Fragebögen (alle $p < .05$). Dabei zeigten sich Unterschiede in den Korrelationen zwischen den Versionen des KINO mit und ohne Skalenüberschriften.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass das grafisch basierte KINO ähnlich wie etablierte sprachbasierte Fragebögen geeignet ist, neuropsychiatrische Syndrome zu erfassen. Die vorliegende Datenbasis erlaubt nun eine finale Erstellung des KINO.

Referenzen:

1. Beck, et al. (1996). Psychological Corporation.
2. Herrmann-Lingen, et al. (2011). Hogrefe.
3. Kessler, et al. (1990). Beltz Test.
4. Kessler, et al. (2000). *Psycho*, 6.
5. Krüger, et al. (1997). Beltz Test.
6. Marin, et al. (1991). *Psychiatry Research*, 38, 2.
7. Penner, et al. (2005). *Multiple Sclerosis Journal*, 11, 5.
8. Reitan, R. M. (1992). Reitan Neuropsychology Laboratory.
9. Weintraub, et al. (2012). *Movement Disorders*, 27, 2.



The effect of cerebellar TMS on feedback processing

Dana Huvermann¹, Adam Berlijn¹, Stefan J. Groiss², Martina Minnerop², Dagmar Timmann-Braun³, Jutta Peterburs⁴
¹Heinrich-Heine-Universität, Biologische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Department of Neurology and Center for Translational and Behavioral Neurosciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ⁴Medical School Hamburg, Medizinische Psychologie, Hamburg, Deutschland

Background: The cerebellum is thought to play a crucial role in cognitive and motor performance monitoring based on an internal model (Ito, 2008) that generates predictions for action outcomes which are updated based on prediction errors (i.e., differences between actual and predicted outcomes). Cerebellar degenerative disorders or cerebellar lesions may impair this performance monitoring. While e.g. patients with cerebellar stroke show feedback learning performances comparable to healthy controls, neural processing is altered, as reflected in the event-related potential (ERP) component termed Feedback-related Negativity (FRN; Rustemeier et al., 2016). The FRN reflects reward-related activity of dopaminergic neurons, and is thought to code reward prediction errors.

Goal: As functional reorganisation and compensatory mechanisms are likely present in chronic cerebellar stroke patients, a complementary way to gain causal evidence for the involvement of the cerebellum in feedback processing is transcranial magnetic stimulation (TMS). TMS inhibits areas of the brain temporarily, thus imitating a lesion without the drawback of (long-term) functional compensation.

Questions: We expect cerebellar TMS to impair the prediction of action consequences (Ramnani, 2006). We also hypothesise that effects of cerebellar TMS are more pronounced when pulses are applied just before feedback presentation, as internal models for the prediction of action consequences are strongly dependent on external feedback in the beginning of the learning process (that is, the generation of prediction errors which drive learning).

Methods: Seventeen young and healthy participants completed a feedback learning task in which they learnt which of two response buttons resulted in a higher chance of (immediate) positive than negative feedback, given a certain stimulus. Half of the stimuli had learnable button-feedback contingencies, while for the other half, feedback was given randomly. Single-pulse TMS was applied either 100 ms post-stimulus onset, i.e., while responses were prepared, or 100 ms pre-feedback, i.e., shortly before prediction error generation. EEG was recorded throughout the sessions. Nine participants completed the task with both cerebellar and vertex TMS, while eight participants completed only one of the conditions (which was counter-balanced). Using a reinforcement learning modelling approach, we computed trial-by-trial prediction errors.

Results: A linear mixed-model analysis revealed that the FRN reflected the prediction error in the control condition (vertex stimulation), thus fitting with findings showing this effect without TMS. As hypothesised, when cerebellar TMS was applied, the FRN no longer reflected the prediction error. However, learning performance was increased for cerebellar stimulation, especially when applied post-stimulus.

Conclusions: While preliminary, these results point to a crucial role of the cerebellum in generating reward prediction errors. Even though cerebellar TMS did not result in impaired learning in the present study, it is conceivable that cerebellar lesions might be associated with more subtle (behavioural) deficits in performance monitoring and decision-making. Medical professionals should be especially attentive to such possible deficits early on in stroke recovery.

Transkranielle Gleichstromstimulation (tdcs) in der Frührehabilitation von Schlaganfallpatienten und -Patientinnen mit Neglect

Jürgen Lorenzen¹, Agata Kiesel¹, Anne Kroehling¹, Günter Seidel¹

¹Asklepios Klinik Nord, Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Eine halbseitige Vernachlässigung des Körpers und des umgebenden Raumes (Neglect) tritt bei 30 bis 50 % der Patienten und Patientinnen mit einer rechtsseitigen Hirnschädigung auf und geht oft mit einem schlechteren Therapieoutcome einher. Daher kommt der Behandlung des Neglects eine besondere Rolle in der neurologischen Frührehabilitation (NFR) zu. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist eine kostengünstige und risikoarme Methode zur neuropsychologischen Rehabilitation von Neglect nach Schlaganfall, die bisher noch keinen Eingang in Therapieleitlinien gefunden hat. Studien zur Anwendung von tDCS in der sehr frühen Phase nach Schlaganfall sind selten.

Ziele: Ziel dieser Untersuchung ist es, die Anwendbarkeit und den Zusatznutzen von tDCS in der Behandlung des Neglects in der Neurologischen Frührehabilitation (NFR) zu untersuchen. Hierbei wird die tDCS zusätzlich zur vorhandenen Therapie angewendet.

Fragstellung: Gibt es einen signifikanten positiven Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation auf die Rückbildung des Neglects?

Methoden: Anodale tDCS an der verletzten rechten Hemisphäre kombiniert mit ergotherapeutischem Neglect-Training in einem placebokontrollierten Ansatz mit 14 Therapiesitzungen pro Patient oder Patientin (7 Verum- und 7 Placebostimulationen), Stimulation a 20 Minuten mit 2 mA während aktiver visueller Explorationsübungen.

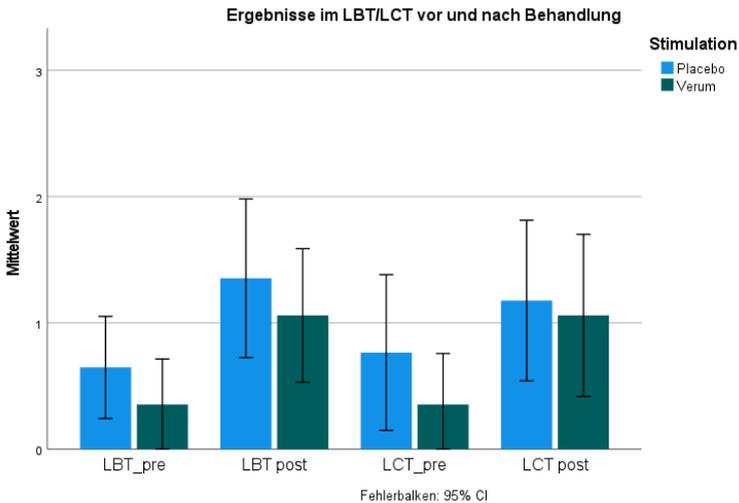


Abb. 1

Ergebnisse: Bis Januar 2022 haben 226 Patienten und Patientinnen das Screening durchlaufen, davon eingeschlossen wurden bisher 22 Patienten und Patientinnen (geplante Gruppengröße: xx Patienten und Patientinnen), welche alle Einschlusskriterien erfüllten. 204 Patienten und Patientinnen mussten ausgeschlossen werden, da mindestens ein Einschlusskriterium nicht vorlag oder Ausschlussgründe vorhanden waren.



Eingeschlossen wurden 22 Patienten und Patientinnen im Alter von 52 bis 84 Jahren, davon 12 weiblich und 10 männlich. Fünf Patienten und Patientinnen hatten eine Hirnblutung, 17 einen Infarkt. Häufigste Ausschlussgründe waren Vigilanzminderung und Orientierungsstörungen. Fünf Patientinnen haben die Studie vorzeitig abgebrochen aufgrund geringer Motivation bzw. Nebenwirkungen (Kribbeln, Stirnband zu unangenehm). Für die anschließende Zwischenauswertung wurden nur die Patienten und Patientinnen mit vollständigen Datensätzen (N=17) berücksichtigt.

Erste Ergebnisse im T-Test deuten auf einen signifikant positiven Effekt der frührehabilitativen Komplexbehandlung auf die Neglect-Symptomatik im Line-Bisection-Test (LBT; $p=.009$) und Line-Cancelling-Test (LCT; $p=.023$) hin. Bezogen auf die Mittelwerte verbessern sich sowohl Patienten und Patientinnen in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe (Abb. 1).

Die signifikanten Verbesserungen in der Placebogruppe (LBT $p=.004$; LCT $p=.069$) waren durchaus zu erwarten, da alle Patienten und Patientinnen unabhängig von der zusätzlichen Gleichstrombehandlung eine intensive Therapie erfuhren. In einer ersten Responderanalyse (Tabelle 1) zeigt sich ein leichter numerischer Vorteil in der Verumgruppe, der im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant war ($p=.13$). Als Responder gelten hier Patienten und Patientinnen, die sich im LBT oder LCT um mindestens einen Punktwert verbessert haben.

| | Responder (mind. 1 Kriterium erfüllt) | Non-Responder |
|---------|--|---------------|
| Verum | 13 (76.5 %) | 4 (23.5 %) |
| Placebo | 10 (58.8 %) | 7 (41.2 %) |

Tabelle 1: Responder in Verum- und Placebogruppe.

Schlussfolgerungen: Erste Zwischenergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass die transkranielle Gleichstromstimulation eine gut durchführbare nebenwirkungsarme Therapieoption bzw. -ergänzung der konventionellen Neglecttherapie ist. Die Responderanalyse gibt erste Hinweise auf einen verbesserten Therapieeffekt.

713

KANT - Erprobung der Kölner Ausgangsvoraussetzungen zur Durchführung neuropsychologischer Testungen

Kirsten Dransfeld¹, Isabell Ballasch², Ann-Kristin Folkerts³, Elke Kalbe³, Stefanie Jost⁴, Josef Kessler⁴

¹Deutsche Hochschule für Gesundheit und Sport, Unna, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ³Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie, Neuropsychologie und Gender Studies, Köln, Deutschland; ⁴Uniklinik Köln, Neuropsychologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Routinemäßig werden in verschiedenen Settings neuropsychologische Testungen durchgeführt, um bspw. Defizite nach ZNS-Schädigungen zu quantifizieren und qualifizieren. Es kann nicht immer vorausgesetzt werden, dass die sensorischen, motorischen und sprachlichen Voraussetzungen gegeben sind, um diese Tests durchzuführen. Fehlinterpretationen aufgrund solcher Einschränkungen können folgenreich für Patient und Patientinnen sein.

Ziele: Ziel der Studie ist es zu überprüfen, ob die „Kölner Ausgangsvoraussetzungen neuropsychologischer Testungen“ die Durchführung neuropsychologischer Tests gewährleistet und ob sich künftig Cut-Offs im KANT ermitteln lassen, um diese durchführen zu können.

Fragstellung: Gewährleistet das Testprofil des KANTs die adäquate Durchführung neuropsychologischer Tests?

Methoden: Es wurden Patienten und Patientinnen der Klinik und Poliklinik der Neurologie der Uniklinik Köln, welche aufgrund von mnestischen und kognitiven Beschwerden zu einer neuropsychologischen Untersuchung angemeldet wurden, sowie kognitiv und sensorisch unbeeinträchtigte Kontrollpersonen zwischen Januar und März 2022 untersucht.

Die Testbatterie bestand aus dem KANT, einem soziodemografischen Fragebogen, dem DemTect [2], dem TMT A und B [3] und dem BDI II oder V [1]. Befragt wurden Patienten und Patientinnen: 46 und Kontrollpersonen: 43 (KG: Alter M (Mittelwert): 34,47 SD: 18,02, Geschlecht: 53,48 % weiblich; Patient und Patientinnenengruppe (PG): Alter M: 64,72 SD: 12,28, Geschlecht: 43,47 % weiblich). Zwischen den meisten Items des KANTs und dem Alter lag kein korrelativer Zusammenhang vor (range: ,009 - ,408).

Die KANT besteht aus einem Sehtest (verbal oder nonverbal). Anschließend folgt das Hörvermögen, welches mithilfe der Wiederholung einzelner Wörter, phonematisch ähnlichen Wörtern und kurzen Sätzen bestimmt wird. Die Grafomotorik wird anhand von 4 Items geprüft, bei denen Schlangenlinien, verschiedene Formen (Kreis, Viereck, Dreieck) und gerade Linien nachgezeichnet, sowie fünf Punkte miteinander verbunden werden sollen. Bei der Abfrage des Sprachverständnisses werden Tiere in verschiedener Größe und Farbe vorgelegt und Instruktionen müssen umgesetzt werden. Ergänzend erfolgt ein Rating der Motivation, Kooperation und Deutschkenntnisse mithilfe einer fünfstufigen Likert Skala. Die KANT dauert 5-10 Minuten.

| KANT | KG | PG | Mann-Whitney-U-Test: (2-seitig) |
|---|--|--|------------------------------------|
| Sehtest verbal: (max. 30 Punkte) | M: 29,88 SD: ,39 | M: 28,85 SD: 1,98 | p= < ,001*** |
| Sehtest nonverbal: (max. 30 Punkte) | M: 29,98 SD: ,15 | M: 29,39 SD: 1,73 | p= ,05* |
| Testung des Hörvermögens: (max. 12 Punkte) | M: 11,93 SD: ,25 | M: 11,62 SD: ,91 | p= > 0,1 |
| Testung der Grafomotorik: (max. je 1 Punkt) | Schlangenlinie: richtig: 43 falsch: 0 Verbindungsaufgabe: richtig: 43 falsch: 0 Kreis: richtig: 43 falsch: 0 Viereck: richtig: 43 falsch: 0 Dreieck: richtig: 43 falsch: 0 Gerade Linien: richtig: 43 falsch: 0 | Schlangenlinie: richtig: 41 falsch: 5 Verbindungsaufgabe: richtig: 40 falsch: 6 Kreis: richtig: 45 falsch: 1 Viereck: richtig: 44 falsch: 2 Dreieck: richtig: 45 falsch: 1 Gerade Linien: richtig: 45 falsch: 1 | p= > 0,1 |
| Sprachverständnis: (max. 14 Punkte) | M: 13,79 SD: ,46 | M: 13,18 SD: 1,31 | p= > 0,1 |
| Rating der Motivation: (max. 5 Punkte) | M: 4,40 SD: ,82 | M: 4,05 SD: ,80 | p= > 0,1 |
| Rating der Kooperation: (max. 5 Punkte) | M: 4,98 SD: ,15 | M: 4,34 SD: ,74 | p= < ,001*** |
| Rating der Deutschkenntnisse: (max. 5 Punkte) | M: 5 SD: ,00 | M: 4,75 SD: ,68 | p= < ,05* |

Tabelle 1. Ergebnisse des KANTs der Kontrollgruppe und der Patientengruppe
M: Mittelwert SD: Standardabweichung p: p-Wert



Ergebnisse: Die Kontrollgruppe zeigte keine auffälligen neuropsychologischen Defizite sowie depressive Symptomatik (DemTect: M: 17,93 SD: ,25; TMT A: Sekunden: M: 27,91 SD: 12,36 – PR: M: 49,53; TMT B: Sekunden: M: 56,51 SD: 21,02 – PR: M: 55,35; BDI V: M: 18,77 SD: 8,52) Die Patienten und Patientinnen hingegen zeigen teilweise leichte neuropsychologische Auffälligkeiten (DemTect: M: 11,30 SD: 4,24; TMT A: Sekunden: M: 66,66 SD: 48,27 – PR: M: 31,12; TMT B: Sekunden: M: 141,23 SD: 78,13 – PR: 29,21; BDI II: M: 13,32 SD: 9,37). Die Ergebnisse des KANT zeigen teilweise statistisch signifikante Unterschiede (Sehtest verbal: U: 613,0 Z: -3,904 $p = <.001^{***}$; Testkooperation: U: 491,50 Z: -5,001 $p = <.001^{***}$; Deutschkenntnisse: U: 774,0 Z: -2,916 $p = <.05^*$).

Schlussfolgerungen: Mithilfe des KANTs kann ausgeschlossen werden, dass eine inferiore Testleistung auf Einschränkungen im Sensorium, in Motorik und Sprache zurückgeht. Die KANT erlaubt in kurzer Zeit festzustellen, ob die sensorischen, motorischen und sprachlichen Grundvoraussetzungen gegeben sind, um eine neuropsychologische Testbatterie durchzuführen. Die Auswahl respektive der Ausschluss der neuropsychologischen Tests sollte sich dann am KANT-Profil orientieren.

Literaturangaben: Beck, et al. (1996). Psychological Corporation. Kessler, et al. (2000). *Neurobiol Aging* 21, 30. Reitan, R.M., & Wolfson, D. (1985). Vol. 4. Reitan Neuropsychology.

720

Umstellung von intravenösen auf subkutane Immunglobuline bei Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie: 6-monatige Beobachtungsstudie zu Lebensqualität und Behinderung

Bogdan Bjelica¹, Anna Christina Saporilla¹, Janna Margaretha Siemer¹, Moritz Koch¹, Gudrun Körner¹, Tabea Seeliger¹, Martin Hümmert¹, Thomas Skripuletz¹, Stefan Gingele¹

¹Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Da die bisherigen Studien hauptsächlich die Veränderung der Motorik und Behinderung nach der Umstellung von intravenösen (IVIg) auf subkutane (SCLg) Immunglobuline bei Patienten und Patientinnen mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) untersuchten, fehlen die Daten über die Veränderung der Lebensqualität (LQ) nach der Umstellung auf SCLg bei diesen Patienten und Patientinnen.

Ziele: Das Ziel unserer Studie war die Bereitstellung von longitudinalen und Real-Life-Daten zur LQ und Faktoren, die sie bei CIDP-Patienten und Patientinnen nach dem Wechsel von IVIg zu SCLg beeinflussen.

Fragestellung: Gibt es eine Änderung der LQ (und in welchen Domänen) sechs Monate nach der Umstellung von IVIg auf SCLg?

Methoden: In dieser open-label longitudinalen Beobachtungsstudie wurden 61 Patienten und Patientinnen mit CIDP, die mit IVIg behandelt wurden, eine Woche nach der letzten IVIg-Behandlung auf eine äquivalente Dosis (1:1) von SCLg umgestellt. LQ der Patienten und Patientinnen wurde mit dem SF-36-Fragebogen bewertet. Medical Research Council (MRC) Sum Score, INCAT disability score, 100m walk test (100mWT), timed 25-Foot Walk Test (T25-FW), RODS Score, modified Rankin Scale (mRS) wurden ebenfalls verwendet.

Ergebnisse: Sechs Monate nach der Umstellung wurde keine Veränderung des SF-36-Gesamtwerts beobachtet ($p > 0.05$), während die soziale Funktionsfähigkeit der Patienten und Patientinnen besser war ($p < 0.05$). Signifikante Veränderungen wurden in den Domänen körperliche Rollenfunktion und physische Dimension zwischen den Patienten und Patientinnen beobachtet, die eine INCAT-Verbesserung zeigten, und den Patienten und Patientinnen, die stabil ($p < 0,05$) oder schlechter auf INCAT ($p < 0,05$) waren.

Niedrigerer RODS-Score, weniger häufige andere Nebenwirkungen der Behandlung (wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel usw.) und weniger schwere funktionelle Beeinträchtigungen der Beine (niedrigerer INCAT der Beine) sechs Monate nach der Umstellung waren signifikante Prädiktoren für eine bessere LQ.

Schlussfolgerungen: CIDP-Patienten und Patientinnen verbesserten sich in sozialer Funktionsfähigkeit sechs Monate nach dem Wechsel. CIDP-Patienten und Patientinnen mit niedrigerem RODS-Score, mehr Behandlungsnebenwirkungen und schwererer funktioneller Beeinträchtigung der Beine bedürfen der besonderen Aufmerksamkeit von Neurologen, da sie einem größeren Risiko ausgesetzt sein könnten, sechs Monate nach der Umstellung eine schlechtere LQ zu haben.



Schmerz

207

Fremanezumab for Migraine Prevention: Interim Analysis of the Non-Interventional FINESSE Study

Andreas Straube¹, Gregor Broessner², Charly Gaul³, Xenia Hamann⁴, Torsten Kraya⁵, Isabel Schauerte⁶, Lars Neeb⁷

¹Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Deutschland; ²Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Österreich;

³Headache Center Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Teva GmbH, Ulm, Deutschland; ⁵St. Georg Hospital, Leipzig, Deutschland;

⁶Institut Dr. Schauerte, Munich, Deutschland; ⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Fremanezumab, a humanized monoclonal antibody which prevents binding of calcitonin gene-related peptide (CGRP) to its receptor, has been found to be well tolerated and effective for the preventive treatment of episodic and chronic migraine (EM, CM) in adults with ≥ 4 migraine days/month. However, real-world data on effectiveness, usage pattern and patient perception are limited.

Objectives: The non-interventional FINESSE study evaluates effectiveness and tolerability of fremanezumab during a 24-month observational period in routine clinical practice. Interim data after 6 and 12 months are presented here.

Research Question: (1) Primary endpoint: proportion of patients reaching $\geq 50\%$ reduction in the monthly average number of migraine days (MDM) during the 6 months after first dose. (2) Further key outcome measures: monthly average number of migraine days; disability scores (Migraine Disability Assessment questionnaire/MIDAS and Six-Item Headache Impact Test/HIT-6); concomitant acute migraine medication.

Methods: FINESSE is an ongoing multicentre (Germany, Austria), prospective, observational study in adults with EM or CM in a real world setting. Patients are planned to be followed up for 24 months per routine disease management.

Results: This interim analysis includes 883 patients (88.2% female; 45.6 ± 12.4 years of age). 55.9% had EM, 44.1% CM. Table 1 shows effectiveness data for months 6 and 12. More patients ("intention to treat analysis") with EM (60.6%) than with CM (47.4%) achieved the primary endpoint; MIDAS and HIT-6 absolute scores decreased correspondingly.

| | | |
|---|---------------------|-----------------|
| $\geq 50\%$ MDM reduction over 6 months (N = 588) | | 323 (54.9%) |
| Monthly average number of migraine days | Baseline (N = 883) | 12.6 ± 6.0 |
| | 6 months (N = 499) | 5.2 ± 5.6 |
| | 12 months (N = 247) | 5.2 ± 5.0 |
| MIDAS | Baseline (N = 403) | 72.7 ± 64.1 |
| | 6 months (N = 376) | 29.8 ± 39.9 |
| | 12 months (N = 181) | 22.3 ± 28.0 |
| HIT-6 | Baseline (N = 421) | 65.7 ± 4.7 |
| | 6 months (N = 381) | 56.9 ± 8.4 |
| | 12 months (N = 181) | 56.4 ± 8.5 |
| Monthly days with acute migraine medication | Baseline (N = 846) | 9.6 ± 5.0 |
| | 6 months (N = 499) | 3.7 ± 4.1 |
| | 12 months (N = 247) | 3.9 ± 3.8 |

Table 1: Effectiveness (missing data omitted)

Conclusions: 54.9% of the patients with 6-month data achieved the primary endpoint, with a higher percentage in EM patients. The mean number of monthly migraine days, MIDAS and HIT-6 scores as well as the monthly days with acute migraine medication use were consistently reduced from baseline to month 6. At month 12, effectiveness (based on measured endpoints) was maintained (compared to the results after 6 months), though data were yet available only for a subset of considered patients. It is planned to follow up these patients for a total of 24 months.

275

Erenumab discontinuation in migraine patients: interim analysis of the APOLLON study population

Hartmut Göbel¹, Mirja Koch², Sonja Ortler³

¹Schmerzlinik Kiel, Migräne- und Kopfschmerzzentrum, Kiel, Deutschland; ²Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Background: Erenumab is the first EMA and FDA approved anti-CGRP pathway treatment specifically developed for migraine prevention. Current international guidelines and German national regulations suggest discontinuation of therapy after 9-12 months of continuous treatment with erenumab. However, comprehensive data on treatment discontinuation and the impact on the course of migraine disease is still limited.

The aim of this interim analysis was to assess the relevance and characteristics of a drug holiday in patients previously treated with erenumab and to investigate the impact of therapy discontinuation on disease outcome.

Methods: Patients enrolled in the APOLLON study, a 128-week open-label study assessing the long-term safety and tolerability of erenumab in migraine patients in Germany, were allowed to discontinue treatment once at any time during the study after 12 weeks of continuous treatment with erenumab. Impact of treatment discontinuation on monthly migraine days (MMD) was assessed 4 weeks prior to, during and 12 weeks after the medication-free epoch.

Results: Detailed results of the interim analysis on patients undergoing treatment discontinuation will be presented. This will include the proportion of patients who paused their treatment, time until start and duration of treatment discontinuation and proportion of patients returning to previous treatment after discontinuation. Patient characteristics at drug holiday initiation, during drug holiday and 12 weeks after will also be presented.

Conclusion: This analysis will provide insights on the patients' response after erenumab treatment discontinuation and contribute data that can further elucidate whether treatment discontinuation should be performed as currently recommended.



281

Sustained benefit of monthly erenumab versus daily oral preventives in episodic migraine patients from APPRAISE study

Raquel Gil-Gouveia¹, David Dolezil², Koen Paemeleire³, Adam Stepien⁴, Philipp Stude⁵, Cristina Lopez Lopez⁶, Tracy Stites⁷, Shannon Ritter⁷, Chaitali Babanra Pisal⁸, Josefin Snellman⁹, Matias Ferraris⁹, Patrizia Pozo Rosich¹⁰
¹Hospital da Luz, Lisboa, Portugal; ²Headache Center DADO MEDICAL sro, Prague, Czech Republic; ³Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁴WIM Warsaw, Warsaw, Poland; ⁵Praxis Dr. Stude, Bochum, Deutschland; ⁶Roche Biotechnology, Basel, Schweiz; ⁷Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, United States; ⁸Novartis Healthcare Pvt Ltd., Hyderabad, India; ⁹Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz; ¹⁰Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Background: APPRAISE is a global, prospective, randomised, open-label study comparing the sustained benefit of monthly subcutaneous erenumab with the standard of care daily oral preventives in episodic migraine (EM) patients.

Methods: Adults aged ≥ 18 years (N=621) with EM who had failed 1 or 2 previous migraine preventives due to lack of efficacy and/or tolerability were randomised (2:1) to monthly erenumab (70 mg or 140 mg) or a daily oral preventive. Switching within each arm was allowed (erenumab dose change or switch oral preventives approved locally). The primary, composite, endpoint was proportion of patients who completed the assigned treatment and achieved ≥ 50 % reduction from baseline in monthly migraine days (MMD) at Month 12. Secondary endpoints were change in cumulative mean MMD from baseline for patients on the initially assigned treatment, proportion of patients completing the study on the initially assigned treatment and patient assessment of the change in clinical status from baseline measured by Patient Global Impression of Change (PGIC) scale at Month 12 on initially assigned treatment.

Results: A significantly higher proportion of patients stayed on the initially assigned treatment and achieved ≥ 50 % MMD reduction from baseline with erenumab than oral preventives (56.2 % vs 16.8 %; $p < 0.0001$). Compared to oral preventives, erenumab treatment significantly reduced the mean MMD at each time point through Month 12 ($p < 0.001$), which was also reflected in patient retention and PGIC results.

Conclusions: Erenumab showed sustained superior efficacy compared with oral preventives in patients with EM who had previously failed 1 or 2 migraine preventives.

289

Adding Eptinezumab to brief patient education to treat chronic migraine and medication-overuse headache: study design

Rigmor Jensen¹, Henrik Winther Schytz¹, Cristina Tassorelli², Gisela Terwindt³, Heiko Löhr⁴, Ioana Florea⁵, Lotte Kjærsgaard⁵, Klaus Groes Larsen⁵, Ole Østerberg⁵, Christofer Lundqvist⁶
¹Danish Headache Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²University of Pavia, Pavia, Italy; ³Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands; ⁴Lundbeck GmbH, Hamburg, Deutschland; ⁵H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark; ⁶University of Oslo, Campus Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway

Background: Eptinezumab is an anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody for migraine prevention in adults. Previous analyses explored the efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine (CM) and medication-overuse headache (MOH). Here we describe the design of a study dedicated to patients with CM and MOH evaluating the efficacy of eptinezumab as an add-on to brief patient education (BPE).

Methods: This phase 4, parallel-group, double-blind study will randomize ~570 patients to BPE with either eptinezumab 100mg or placebo. BPE will provide information on acute medication overuse, its pitfalls into migraine chronification, and guidance for overcoming it. Eligible participants are adults (18-75y) diagnosed with CM and MOH and previous preven-

tive treatment failure. Key exclusion criteria include previous anti-CGRP treatment failure, severe pain syndromes, severe psychiatric disease, and severe cardiovascular disease history. The primary endpoint is reduction in monthly migraine days (MMDs) over Weeks 1-4.

Key secondary endpoints include mean reduction in MMDs (Weeks 1-12), number of patients no longer fulfilling diagnostic criteria for CM and MOH (Weeks 1-4, 5-12, 1-12), reduction in mean monthly headache days (Weeks 1-4, 1-12), reduction in daily pain scores (Weeks 1-2), and mean reduction in monthly acute medication days use (Weeks 1-4, 1-12). Safety, tolerability, and patient-reported outcome measures will also be assessed.

Results: N/A.

Conclusion: This will be a controlled, multinational phase 4 study in patients with CM and MOH, assessing the efficacy of eptinezumab as an add-on to BPE, with focus on improvements in MMDs and reduction in acute medication use.

313

Real-world reductions in migraine-related healthcare resource utilization for german patients initiating Fremanezumab (encore abstract from EAN; 25-28 June 2022)

Axel Heinze¹, Todor I. Totev², Lynda J. Krasenbaum³, Emi Terasawa⁴, Hasan Akcicek⁵, Joachim Hipp⁵, Rochelle Sun², Binyam Yilma⁴, Maurice T. Driessen⁵

¹Migraine and Headache Center, Pain Clinic Kiel, Kiel, Deutschland; ²Analysis Group, Inc., Boston, Boston, United States; ³Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc., West Chester, United States; ⁴Analysis Group, Inc., New York, New York, United States; ⁵Teva Pharmaceuticals, Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

Introduction: Fremanezumab, a humanised monoclonal antibody selectively targeting calcitonin gene-related peptide, is reimbursed in Germany for adults with episodic/chronic migraine (EM/CM) with ≥ 4 monthly migraine days (MMD) who were unsuitable for or did not respond to or tolerate ≥ 4 prior preventive treatments. This retrospective chart review assessed real-world changes in migraine-related healthcare resource utilisation (HCRU) with fremanezumab treatment in adult patients in Germany over 6 months.

Methods: This German panel-based online physician chart review used electronic case report forms. Patient inclusion criteria included a physician diagnosis of CM/EM; first fremanezumab treatment initiation (index date) at ≥ 18 years from June 2019–July 2022; ≥ 3 months of continuous treatment with fremanezumab after first fremanezumab initiation; MMD assessments within 1 month before (pre-index) and at 3 months (± 15 days) after (post-index) first fremanezumab initiation; and ≥ 3 months of information about migraine treatments prior to first fremanezumab initiation.

Migraine-related HCRU, including outpatient office visits, urgent care/emergency room (ER) visits, inpatient admissions, and telehealth consultations, were compared for 6 months pre-index and 6 months post-index. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Data were included from 63 clinicians and 207 patients (CM, 100[48 %]; EM, 107[52 %]). Outpatient office visits, urgent care/ER visits, and inpatient admissions decreased significantly from 6 months pre-index to 6 months post-index after first fremanezumab initiation in the overall patient population and CM/EM subgroups (all $P < 0.05$); telehealth consultations decreased non-significantly (see table, following page).

Conclusions: Fremanezumab treatment was associated with statistically significant reductions in migraine-related HCRU for migraine patients over 6 months after initiating fremanezumab treatment in a German real-world setting.

Disclosure: Funded by Teva Pharmaceuticals.



| Outcome | Overall | CM | EM |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Outpatient office-based visits | (n=91) | (n=45) | (n=46) |
| 6 months pre-index, mean (SD) | 6.9 (5.3) | 5.7 (4.4) | 8.0 (5.9) |
| 6 months post-index, mean (SD) | 3.8 (2.5) | 4.0 (2.4) | 3.7 (2.5) |
| <i>P</i> value ^b | <0.001 | 0.003 | 0.005 |
| Urgent care or ER visits | (n=70) | (n=31) | (n=39) |
| 6 months pre-index, mean (SD) | 2.9 (3.4) | 1.8 (2.3) | 3.7 (4.0) |
| 6 months post-index, mean (SD) | 0.7 (1.3) | 0.5 (1.2) | 0.8 (1.5) |
| <i>P</i> value ^b | <0.001 | 0.002 | 0.003 |
| Inpatient admissions | (n=71) | (n=33) | (n=38) |
| 6 months pre-index, mean (SD) | 1.1 (1.9) | 0.6 (1.2) | 1.5 (2.2) |
| 6 months post-index, mean (SD) | 0.3 (0.7) | 0.2 (0.4) | 0.4 (0.9) |
| <i>P</i> value ^b | 0.005 | 0.008 | 0.046 |
| Telehealth consultations | (n=61) | (n=25) | (n=36) |
| 6 months pre-index, mean (SD) | 4.4 (7.1) | 2.3 (3.7) | 5.8 (8.5) |
| 6 months post-index, mean (SD) | 2.8 (4.4) | 2.1 (3.4) | 3.4 (4.9) |
| <i>P</i> value ^b | 0.205 | 0.376 | 0.201 |

Table. Migraine-related HCRU at 6 months pre- and post-index after initiating Fremanezumab overall and by migraine diagnosis type^a

HCRU, health care resource utilization; CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; ER, emergency room.

^aResults are reported for the subset of patients with HCRU data available for both 6 months pre-index and 6 months post-index.

^b*P* values comparing HCRU for 6 months pre-index versus 6 months post-index were calculated using clustered Wilcoxon signed-rank tests that accounted for the correlation structure of the data (ie, patient- and physician-level correlation from repeated observations and multiple patients per physician).

381

Generierung einer Normdatenbank für Kälte-evozierte Potenziale (CEPs)

Leon Voige¹, Setajesh Amini¹, Dilara Kersebaum¹, Sophie-Charlotte Fabig¹, Manon Sendel¹, Ralf Baron¹, Philipp Hüllemann¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: In den letzten Jahren gewinnen kälte-evozierte Potenziale (cold evoked potentials, CEP) bei Messung der Integrität dünner Nervenfasern als Teil des somatosensorischen Nervensystems zunehmend an Bedeutung. Mittels moderner Thermostimulatoren können Kältereize standardisiert auf die Hautoberfläche gebracht werden und mit einem im Hintergrund laufenden EEG synchronisiert werden. Somit lassen sich objektiv Latenzen und Amplituden der CEP im EEG sichtbar machen.

Ziele: Ziel dieser Studie ist die Generierung einer Normdatenbank für kälte-evozierte Potenziale (CEPs) durch 100 gesunde Probanden verschiedener Alterskategorien an vier verschiedenen Körperregionen (Handrücken, Thorax (th5), Fußrücken, Gesicht). Die Reizapplikation findet dabei mittels Thermostimulator TCS II (QST.Lab Strasbourg, Frankreich; CE-zertifiziert nach EN ISO/IEC 17050-1:2010) statt.

Fragestellung: Durch die Generierung der Normdaten wird anhand der Alterseinteilung das Verhalten der Reiz-Amplitudes als auch der Latenz der CEPs im EEG in fünf unterschiedlichen Altersgruppen untersucht. Außerdem wird eine Analyse der Latenz je nach Körperregion ermöglicht.

Methoden: 100 Normprobanden sollen rekrutiert und in fünf Altersgruppen 18-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61+ mit je 20 Probanden pro Altersgruppe aufgeteilt werden. Die Messungen der Kältereize erfolgen an vier Körperregionen: am Fußrücken, Handrücken, thorakal (th5) sowie im Gesicht und erfolgen anhand TCS II. Dabei werden je Region 25 Kältereize appliziert. Mittels der EEG-Auswertesoftware werden EEG-Abschnitte von 500 ms vor bis 1500 ms nach dem Stimulus analysiert, von Artefakten bereinigt und anschließend gemittelt. Die Potenzialanteile N1, N2, P2 sowie die Amplituden N2P2 werden anschließend für weitere Analysen exportiert.

Ergebnisse: Aktuell wurden 50 Probanden in die Studie eingeschlossen. Fünf Probanden mussten wegen deutlich artefakt-gestörtem EEGs ausgeschlossen werden. In der vorläufigen Datenanalysen zeigte sich, dass die Latenzen von Gesicht bis zum Fuß kontinuierlich zunehmen, während die N2P2-Amplitude annähernd stabil bleibt. Ferner zeigte sich, dass die gemessenen Latenzen mit ansteigendem Alter zunehmen, während die Amplituden abnehmen.

Schlussfolgerungen: Die CEPs wurden mittels des TCS II bei gesunden Probanden in den unterschiedlichen Alterskategorien und an den unterschiedlichen Körperregionen zuverlässig aufgezeichnet. Die Normdatenstudie bildet die Grundlage für weitere CEP-Evaluierungsstudien und könnte einer der ersten Schritte zur Einführung von CEPs in die klinische Routinediagnostik für u. a. Small-Fiber Neuropathien darstellen. Außerdem stützt sie die Aussagen zu Latenz- und Amplituden-Verhalten im Alter sowie kontrastierte Latenzen je nach Körperregion evidenzbasiert.

385

Die CGRP-Antikörpertherapie bei Migräne mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz ohne vorherigen Entzug- Eine effektive Lösung?

Armin Scheffler¹, Hannah Schenk¹, Christoph Kleinschnitz¹, Michael Nsaka¹, Dagny Holle-Lee¹

¹Universität Duisburg-Essen, Univeritätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Behandlung von Migräne-Patienten und Patientinnen, bei denen gleichzeitig ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) vorliegt, ist in der klinischen Praxis häufig ein Problem. Ein MOH liegt vor, wenn Patienten und Patientinnen an mindestens 15 Tage im Monat Kopfschmerzen verspüren und mindestens an 10 Tagen ein Triptan oder an 15 Tagen pro Monat ein NSAR einnehmen. Diese Patienten und Patientinnen lassen sich mit den gängigen Migräneprophylaktika schwer behandeln.

Bislang wurde ein stationärer oder ambulanter Entzug der Analgetika bevor oder während einer prophylaktischen Therapie empfohlen, da man annahm, dass diese sonst keine ausreichende Wirksamkeit entfalten würde. Dieses Konzept wird nicht zuletzt durch die Calcitonin gene-related peptide (CGRP) Antikörper zunehmend in Frage gestellt.

Ziel: Verbesserung der Therapie von Migräne- Patienten und -Patientinnen mit gleichzeitig bestehendem MOH.

Fragestellung: Ist eine CGRP-Antikörpertherapie bei Patienten und Patientinnen mit einem MOH gleich wirksam wie bei Patienten und Patientinnen ohne MOH, insbesondere ohne Absetzen der Analgetika?

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Real-World-Analyse von 225 Migräne-Patienten und -Patientinnen, von denen 95 Patienten und Patientinnen zusätzlich die Kriterien eines MOH erfüllten. Diese Patienten und Patientinnen wurden mit einem in Deutschland zugelassenen CGRP-(Rezeptor-) Antikörper behandelt (140 mit Erenumab, 43 mit Fremanezumab, 42 mit Galacanezumab), ohne dass bei den MOH-Patienten und -Patientinnen zuvor ein Absetzen der Analgetika erfolgt wäre.

Von allen Patienten und Patientinnen lagen Daten zur Wirksamkeit nach 3 Monaten und von 172 Patienten und Patientinnen nach 6 Monaten vor. Die 50 %-Responderrate der monatlichen Migräne (MMD)- und Kopfschmerztage (MHD) wurde



zwischen diesen Gruppen mittels des Chi²-Tests verglichen, zudem erfolgte eine Bonferroni-Adjustierung des Signifikanzniveaus aufgrund multipler Testungen auf $\alpha=0,0125$. Die Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage (AMD) über drei und sechs Monate wurde jeweils mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben überprüft.

Ergebnisse: Zwischen der Gruppe der Migräne-Patienten und -Patientinnen mit und ohne MOH gab es bei der 50 %-Responder-Rate der MMD keinen signifikanten Unterschied, weder nach drei noch nach sechs Monaten Therapie (50 %-Responder-Rate MMD nach drei Monaten: MOH: 47,7 %; kein MOH: 46,2 %, $p=0,87$; nach 6 Monaten: MOH: 36,8 %; kein MOH: 41,5 %, $p=0,92$). Bei der 50 %-Responder-Rate der MHD zeigte sich nach drei Monaten sogar ein signifikant besseres Ansprechen der Patienten und Patientinnen mit MOH (41,1 %) im Vergleich zu den Patienten und Patientinnen ohne MOH (26,2 %, $p=0,018$). Nach 6 Monaten zeigte sich kein Unterschied mehr (MOH: 34,7 %; kein MOH: 34,6 %, $p=0,41$).

In beiden Gruppen konnte jedoch eine signifikante Reduktion der AMD nach drei und sechs Monaten (jeweils $p<0,001$) nachgewiesen werden. Im Vergleich zum Ausgangswert sanken bei den Patienten und Patientinnen mit MOH die AMD nach drei Monaten um 6,97 Tage (SE: 0,62) und nach sechs Monaten um 7,99 Tage (SE: 0,72), bei Patienten und Patientinnen ohne MOH nach drei Monaten um 1,97 Tage (SE: 0,45) und nach sechs Monaten um 3,01 Tage (SE: 0,35).

Schlussfolgerungen: Die unter Realbedingungen erhaltenen Ergebnisse sprechen klar gegen einen vorherigen (stationären) Entzug der Analgetika vor der Einleitung einer prophylaktischen Therapie mit CGRP-(Rezeptor)-Antikörpern. Die Wirksamkeit der Prophylaxe scheint durch den MOH nicht beeinträchtigt zu werden. Zudem führt die Therapie selbst zu einer Reduktion der monatlichen Akutmedikationstage. Sollten sich die Daten bestätigen, wäre ein stationärer Entzug erst nach Versagen der prophylaktischen Therapie sinnvoll.

386

Generierung einer Normdatenbank für Kontakt-Hitze-evozierte Potenziale (CHEPs)

Setajesch Amini¹, Leon Voige¹, Dilara Kersebaum¹, Sophie-Charlotte Fabig¹, Manon Sendel¹, Ralf Baron¹, Philipp Hüllemann¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Sektion für Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Kontakt-Hitze-evozierte Potenziale (CHEPs) sind zu einem anerkannten Forschungsinstrument bei der Bewertung der Integrität dünner Nervenfasern als Teil des nozizeptiven Systems geworden und haben bei der diagnostischen Abklärung von Patienten und Patientinnen an Bedeutung gewonnen. Es kann mit Hilfe von CHEPs unter anderem die Small-fiber-Neuropathie untersucht werden. Mit modernen und handlichen Thermostimulatoren wie dem TCS II können Hitzereize standardisiert auf die Hautoberfläche appliziert und mit einem im Hintergrund laufenden EEG synchronisiert werden. So können Latenzen und Amplituden der CHEPs objektiv im EEG sichtbar gemacht werden.

Ziele: Ziel des Projektes ist die Generierung einer Normdatenbank für Kontakt-Hitze-evozierte Potentiale an Handrücken, Fußrücken, thorakal und im Gesicht, welche mittels Thermostimulator TCS II appliziert werden (QST.Lab Strasbourg, Frankreich; CE-zertifiziert nach EN ISO/IEC 17050-1:2010).

Fragestellung: Die Generierung der Normdatenbank für fünf verschiedene Altersgruppen ermöglicht eine Bewertung der Reizamplitude und -latenz der CHEPs im EEG. Für jede der fünf Altersgruppen lässt sich somit für die jeweilige Körperregion das Reizverhalten im EEG analysieren und vergleichen.

Methoden: Insgesamt 100 gesunde Probanden sollen in fünf Altersgruppen von 18-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61+ rekrutiert werden. Pro Altersgruppe werden je 20 Normprobanden rekrutiert. Die Applikation der Hitzereize erfolgt hierbei mittels TCS II am Fußrücken, Handrücken, thorakal (Th5) sowie im Gesicht. Es werden pro Körperregion jeweils 25 Reize appliziert. In der EEG-Auswertesoftware werden EEG-Abschnitte 500 ms vor und 1500 ms nach dem Stimulus analysiert, von Artefakten bereinigt und anschließend gemittelt. Die Potentialanteile N1, N2, P2 sowie die Amplituden N2P2 werden anschließend für weitere Analysen exportiert.

Ergebnisse: Bisher wurden 50 Probanden in die Studie eingeschlossen. Fünf Probanden mussten wegen deutlich Artefakt-gestörtem EEGs ausgeschlossen werden. In der vorläufigen Datenanalysen zeigte sich, dass die Latenzen von Gesicht bis zum Fuß kontinuierlich zunehmen, während die N2P2 Amplitude annähernd stabil bleibt. Ferner zeigte sich, dass die gemessenen Latenzen mit zunehmendem Alter zunehmen, während die Amplituden abnehmen.

Schlussfolgerungen: Die weitere Erhebung von Normdaten kann dazu beitragen, CHEPs appliziert durch den handlichen TCS II im klinischen Alltag als gängiges Mittel bei der diagnostischen Abklärung neurologischer Patienten und Patientinnen zu etablieren. Insbesondere bei Verdacht auf eine Small-Fiber-Neuropathie wird sich dies als nützlich erweisen.

437

Efficacy and safety of Eptinezumab for migraine prevention in patients with 2–4 prior preventive treatment failures

Messoud Ashina¹, Michel Lanteri-Minet², Patricia Pozo-Rosich³, Astrid Gendolla⁴, Anders Ettrup⁵, Cecilie Laurberg Christoffersen⁵, Mette Krog Josiassen⁵, Ravinder Phul⁵, Bjørn Sperling⁵

¹Danish Headache Center, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²Pain Department and FHU InovPain, Centre Hospitalier Universitaire de Nice and Université Côte Azur, Nice, France; ³Headache Unit and Research Group, Vall d'Hebron University Hospital and Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain;

⁴Praxis für Neurologie, Psychosomatik, Psychiatrie, Nervenheilkunde, Psychotherapie und Spezielle Schmerztherapie, Essen, Deutschland; ⁵H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark

Introduction: DELIVER evaluated the efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with migraine and prior preventive treatment failures.

Methods: DELIVER (NCT04418765) is a phase 3b, multicenter, parallel-group, double-blind, randomized clinical trial evaluating eptinezumab 100mg and 300mg vs placebo (administered intravenously every 12 weeks) for migraine prevention. Eligible patients included adults (18-75y) with episodic or chronic migraine and documented evidence of 2-4 previous preventive treatment failures within the past 10y.

The study consists of a 28-30-day screening period, 24-week placebo-controlled period, and 48-week dose-blinded extension period. The primary endpoint is change from baseline in monthly migraine days (MMDs) over Weeks (Wks) 1-12. These data focus on the placebo-controlled study period.

Results: 96.3% (100mg, 288/299), 96.6% (300mg, 284/294), and 98.3% (placebo, 293/298) of patients completed the placebo-controlled period. Eptinezumab met the primary endpoint, achieving statistically significant reductions in MMDs versus placebo over Wks1-12 (100mg, -4.8; 300mg, -5.3; placebo, -2.1; $P < 0.0001$), which was maintained over Wks13-24. Over Wks1-12, more eptinezumab-treated than placebo treated patients achieved $\geq 50\%$ (100mg, 42.1%; 300mg, 49.5%; placebo, 13.1%; $P < 0.0001$) and $\geq 75\%$ MMD reduction (15.7%, 18.8%, 2.0%; $P < 0.0001$).

Changes from baseline in Headache Impact Test (HIT-6) at Wk12 were -6.9 (100mg) and -8.5 (300mg) versus -3.1 (placebo; $P < 0.0001$). Incidence of treatment-emergent adverse events was 42.5% (100mg), 40.8% (300mg), and 39.9% (placebo).

Conclusions: In adults with migraine and prior preventive treatment failures, eptinezumab robustly decreased MMDs across Wks1-12 and Wks13-24 compared to placebo, with a safety and tolerability profile comparable to that observed previously.



454

Erenumab Escalation in Migraine - double the dose, not double the benefit - a retrospective two center experience

Simon Heintz¹, Steffen Naegel¹, Torsten Kraya², Benjamin Moeller³, Patricia Maier¹, Peter Storch³, Philipp Burow¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale) : Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Klinikum St. Georg :Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ³Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Background: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathways play a crucial role in migraine pathophysiology. Erenumab is a human monoclonal antibody specifically targeting the CGRP-receptor. Several clinical studies have proven efficacy and safety across episodic and chronic migraine courses. Less is known regarding the efficacy of dosage escalation from 70 mg to 140 mg erenumab, especially in patients with a high rate of previously failed prophylactic medications. The aim of the present study is to evaluate the use of the increased dosage under real world conditions in two tertiary headache centers in Germany.

Aim: The aim of the present study is to evaluate the use of the increased dosage under real world conditions in two tertiary headache centers in Germany.

Questions: Can a dosage escalation from 70 to 140 mg erenumab have benefits regarding reduction of headache days, number intake of acute medication or medication overuse.

Methods: In a retrospective analysis, patients treated in a tertiary headache center (Halle or Jena, Germany) receiving 70mg erenumab for at least 3 month with a dosage increase to 140 mg were analyzed. Data was evaluated regarding headache days, intake of acute medication, previous prophylaxis, adverse effect under therapy and medication overuse. Baseline was defined as the last 3 months before treatment initiation. All following treatment intervals were determined as three-month periods (e.g. post 70mg, post 140mg). Data collection was performed up to six-months after dosage escalation.

Results: Datasets of 52 migraine patients (90.4 % females) aged between 22 and 78 years (mean 50.4 years, SD 12.1 years) were analyzed. At baseline average headache days were 15.67 days monthly (SD=6.34). 51.9 % met criteria for chronic migraine and 56 % were diagnosed suffering medication overuse. Prior to the initiation of erenumab therapy an average of 3.67 (SD=1.06) medical attempts were established for prophylactic treatment. While therapy initiation with 70 mg showed significant improvement in headache days and 50 % response, this could not be confirmed for therapy escalation to 140mg; (70mg: -5.1 headache days, $p < .001$; pre140mg vs post 140mg:). Same applies to reduction of patients overusing acute medication ($p < .001$). 50 % response was 35 % in the total cohort within the first three months of therapy. We found no benefit of a dosage escalation regarding headache days, days of intake for abortive medication, medication overuse in the total cohort and the subgroups.

Conclusions: Overall, in this difficult-to-treat sample we found no additional benefit for a dosage escalation from 70 mg to 140 mg erenumab after therapy with 70 mg.

As no significant adverse effects of the higher dosage are reported and the prescription of 70 mg and 140 mg are cost-neutral, prescription of 140 mg from the very beginning of erenumab therapy seems reasonable.

Beurteilung des Patientenmonitorings von Migräne-Patienten in der Praxisroutine eines Medizinischen Versorgungszentrums

Bert Wagner¹

¹mind mvz GmbH, Stuttgart, Deutschland

Hintergrund: Migräne ist eine chronisch-neurologische Erkrankung, die im Wesentlichen junge arbeitsfähige Erwachsene betrifft. Weltweit beträgt der Anteil mit aktiver Kopfschmerzkrankung 45 % für Kopfschmerzen im Allgemeinen, 10 % für Migräne, 40 % für Spannungskopfschmerzen und 3 % für chronische Kopfschmerzen. Kopfschmerzkrankungen führen nicht nur zu einer subjektiven Beeinträchtigung der Betroffenen, sondern ziehen auch konkrete Einbußen der Lebensqualität, aber auch der Teilhabe am Erwerbsleben nach sich.

Ziele: Trotz erheblicher medizinischer Relevanz der Migräne existieren nur wenige Registerdaten, was die Gefahr einer Unterbewertung in der Praxis bedingt. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Versorgungslage und Symptombelastung von Patienten und Patientinnen mit Migräne der täglichen Praxis eines MVZ.

Fragestellung: Die bei Migräne eingesetzten Prophylaktika werden immer differenzierter und zielgerichteter. Individuelle therapeutische Strategien sind wenig erforscht und Patienten- und Patientinnen-Populationen unzureichend untersucht. Es soll ein Überblick über die tatsächliche Krankheitsbelastung von Migränepatienten und -Patientinnen gegeben, sowie die klinische Relevanz der verschiedenen Kategorien von Therapieansätzen beurteilt werden.

Methoden: Über 3 Jahre wurden Daten von 251 Patienten und Patientinnen mit gesicherter Migräne erhoben. Patienten und Patientinnen wurden nach schriftlichem Einverständnis fortlaufend in der Sprechstunde rekrutiert. Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und die Migräne Aura, sowie Kopfschmerztage pro Monat und kopfschmerzfrie Tage. Die Krankheitsbelastung durch Migräne wurde durch den MIDAS-Score erhoben. Ebenfalls wurden Medikamente zur Migräneprophylaxe erfasst.

Ergebnisse: Die Patienten und Patientinnen in vorliegender Kohorte waren im Mittel 36,5 Jahre alt. In der Altersverteilung lag die größte Gruppe im Alter zwischen 22 und 29 Jahren. Das Verhältnis Frauen zu Männern war 206 zu 45, entsprechend 79 % zu 21 %. Zwischen 0 und 5 Jahren an Migräne erkrankt waren 102 der 251 Patienten und Patientinnen, zwischen 5 und 10 Jahren 37 Patienten und Patientinnen, zwischen 10 und 15 Jahren 32 Patienten und Patientinnen und über 15 Jahre 64 Patienten und Patientinnen. Von 16 Patienten und Patientinnen waren keine Angaben verfügbar. Von den 251 befragten Patienten und Patientinnen hatten 45 % über 5 Kopfschmerztage im Monat. 38 % der Patienten und Patientinnen hatten über 10 Kopfschmerztage. Bei 17 % der Patienten und Patientinnen lag die Anzahl der Kopfschmerztage unter 5/ Monat. 4 % erfüllten die Kriterien einer chronischen Migräne.

Die Erfassung der Begleitsymptome ergab, dass 67 % der Befragten Übelkeit und/oder Erbrechen angaben, Licht- und Lärmempfindlichkeit während der Attacken wurde von 86 % der Patienten und Patientinnen berichtet. Die Angaben komplett beschwerdefreier Tage verteilte sich relativ gleichmäßig über alle Befragten. In dieser Stichprobe hatten nur 14 % der Patienten und Patientinnen eine aktuelle medikamentöse Prophylaxe. 63 % der Patienten und Patientinnen hatten noch nie eine medikamentöse Prophylaxe genommen.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Datenerhebung zeigt, dass mindestens die Hälfte der in dieser Stichprobe befragten Patienten und Patientinnen unter schweren Einschränkungen durch Migräne leidet. Über 80 % der Befragten hatten mehr als 5 Kopfschmerztage und hätte entsprechend der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine Indikation zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe. Dennoch hatten über 60 % der Befragten noch nie eine prophylaktische Medikation erhalten. Die hier erhobenen Daten zeigen deutlich die medizinische und soziale Relevanz dieser Erkrankung und die nach wie vor nicht zufriedenstellende Situation in der medizinischen Versorgung.



466

Medizinisches Cannabis zur Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen und begleitender Schlafstörungen: eine retrospektive telemedizinische Kohortenstudie

Lan Kluwe¹, Anja Richter², Mihail Gemkov², Lisa Schmidberg², Said Farschtschi³

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Algea Care GmbH Firmensitz, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: In den letzten Jahren wurde das Potenzial von medizinischem Cannabis zur Behandlung chronischer Schmerzen zunehmend erforscht. Seit 2017 ist medizinisches Cannabis in Deutschland zugelassen, inländische erkrankungsspezifische Studien fehlen jedoch weiterhin.

Ziele: Die Bewertung der Wirkung von medizinischem Cannabis auf chronisch-neuropathische Schmerzen und begleitende Schlafstörungen basierend auf ärztlichen Dokumentationen einer Telemedizin-Plattform.

Fragstellung: Kann medizinisches Cannabis zu Therapieerfolgen bei der Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen und begleitenden Schlafstörungen führen?

Methoden: Dies ist eine retrospektive Studie an Daten von 99 Patienten und Patientinnen mit chronischen neuropathischen Schmerzen als Haupterkrankung aus dem Jahr 2021, die über eine auf die Behandlung mit medizinischem Cannabis spezialisierte deutsche telemedizinische Plattform innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten von behandelnden Ärzten erhoben wurden. Schmerzskalen (NRS) und Schlafstörungsskalen vor der Therapie und zu monatlichen Follow-Up-Intervallen wurden mit dem Wilcoxon Rang-Test verglichen. Patienten und Patientinnen mit starken Schmerzen vor und bei der ersten Follow-Up Visite wurden mit dem Fisher exact test verglichen. Daten zu Allgemeinzustand, Verträglichkeit und Nebenwirkungen wurden erfasst.

Ergebnisse: Die Schmerzen wurden innerhalb von 6 Wochen unter der Therapie signifikant gelindert, mit einer medianen Reduktion von 4 Punkten auf der Schmerzskala (Numeric Rating Scale NRS 0 – 10) ($P < 0.001$). Der anfänglich hohe Anteil (90 %) der Fälle mit starken Schmerzen (> 6) sank auf unter 16 % ($P < 0.0001$). Auch Schlafstörungen wurde mit einer medianen Verbesserung von 5 Punkten auf der Skala (NRS; 0-10) signifikant verbessert ($P < 0.001$). Dabei zeigte sich ein nachhaltiger Effekt der Wirkung sowohl hinsichtlich der Schmerzlinderung als auch der Reduktion der Schlaflosigkeit über bis zu 6 Monaten (alle $P < 0.001$ im Vgl. zur Baseline). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet. Milde Nebenwirkungen wie Trockenheit der Schleimhäute (5 %), Müdigkeit (4,8 %) und veränderter Appetit (2,7 %) wurden berichtet. Bei den 307 verfügbaren Befragungen wurde eine gute Toleranz in 279 (91 %) Fällen berichtet.

Schlussfolgerungen: Medizinisches Cannabis kann zur ärztlichen Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen und auch begleitenden Schlafstörungen effizient mit nachhaltiger Wirkung genutzt werden und ist von Patienten und Patientinnen gut tolerierbar.

Klinische Charakterisierung des HICS bei Probanden mit Migräne im Rahmen einer experimentellen Provokation durch Einnahme von Eiswürfel und Eiswasser

Torsten Kraya¹, Ole Hensel², Maria Thiele², Miriam Büschleb², Stephan Zierz²

¹St Georg Klinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: HICS (Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus) ist ein allgemein bekanntes Phänomen.

Ziele: Ziel der Studie war es, die Prävalenz und klinische Charakteristik eines experimentell provozierten HICS durch Einnahme von Eiswürfel und Eiswasser bei Probanden und Probandinnen mit Migräne zu untersuchen.

Methoden: 79 Probanden und Probandinnen mit Migräne, 70/79 (89 %) weiblich, mittleres Alter: 39±13 Jahre (18-65 Jahre).

Provokation des HICS durch einen Eiswürfel (-16°C), der 90 Sekunden mit der Zunge an den Gaumen gedrückt wird, sowie schnelle Ingestion von 200ml Eiswasser (0-7°C).

Erhobene Daten: Anamnese bzgl. HICS und der Migräne; Beginn, Dauer, Qualität, Lokalisation und Intensität des provozierten HICS.

Ergebnisse: Die Prävalenz des HICS bei Probanden und Probandinnen nach Eiswürfelprovokation war 19/79 (24 %) und nach Eiswasserprovokation 47/79 (59 %). Bei 18/79 (23 %) der Probanden und Probandinnen trat ein HICS nach der Provokation mit Eiswürfel und Eiswasser auf. Bei den Probanden und Probandinnen mit positiver Anamnese bezüglich eines vorher erlebten HICS trat nach Eiswürfel bei 15/45 (33 %) und nach Eiswasser bei 35/45 (78 %) ein HICS auf.

Ein zweiter HICS ohne erneute Kälteprovokation (F-HICS) entwickelte sich nach Eiswürfel bei 5/79 (6 %) und nach Eiswasser bei 10/79 (13 %). Bei 1/79 konnte F-HICS nach Provokation mit Eiswürfel und Eiswasser ausgelöst werden.

Der HICS setzte nach Einnahme des Eiswürfels im Mittel nach 35,4 Sekunden und nach Eiswassereinnahme nach 24,0 Sekunden ein. Der HICS dauerte nach Eiswürfel 28,9 Sekunden und nach Eiswasser 19,5 Sekunden an. Die Intensität des HICS lag im Mittel bei 3,5 nach Eiswürfel und 4,3 nach Eiswasser auf einer NRS. Es ließ sich feststellen, dass der HICS bei Patienten mit Migräne unilateral und rechts lokalisiert war und der Charakter stechend und drückend war. Am häufigsten wurden die Lokalisationen Stirn und Schläfe angegeben.

Das häufigste Begleitsymptom war Lakrimation. Bei 41/68 (60 %) der Probanden und Probandinnen mit episodischer und bei 7/11 (64 %) der Probanden und Probandinnen mit chronischer Migräne konnte HICS ausgelöst werden. Bei 27/47 (57 %) der Probanden und Probandinnen mit Migräne ohne Aura bzw. bei 6/11 (55 %) der Probanden und Probandinnen mit Migräne mit und ohne Aura bzw. bei 13/19 (68 %) der Probanden und Probandinnen mit Migräne mit Aura konnte HICS ausgelöst werden.

Schlussfolgerungen: Bei Probanden und Probandinnen mit Migräne lässt sich durch Eiswasser häufiger ein Kopfschmerz auslösen als durch einen Eiswürfel. Bei Probanden und Probandinnen mit positiver Anamnese kann der HICS häufiger ausgelöst werden als bei Probanden und Probandinnen ohne positive Anamnese. Der HICS bei Patienten mit Migräne setzt meist innerhalb von 30 Sekunden ein und dauert meist weniger als 30 Sekunden an. Er ist häufiger unilateral als bilateral lokalisiert und tritt vorzugsweise an Stirn und Schläfe auf. Er hat eine geringe Intensität und einen stechenden oder drückenden Charakter. Bei einem HICS können Begleitsymptome auftreten.

Der HICS unterscheidet sich von dem Migränekopfschmerz, da er einen anderen Charakter, andere Lokalisationen und eine höhere Intensität aufweist. Die Prävalenz des HICS bei Probanden und Probandinnen mit verschiedenen Migräne-diagnosen unterscheidet sich nicht.



478

Schmerzmechanismen bei Kindern und Jugendlichen mit einer infantilen Zerebralparese

Markus Blankenburg¹, Christina Kästle²

¹Klinikum Stuttgart, Pädiatrie 1, Zentrum für Kinder-, Jugend und Frauenmedizin, Fakultät für Gesundheit, Lehrstuhl für pädiatrische Schmerztherapie Univ. Witten/Herdecke, Stuttgart, Deutschland; ²Klinikum Stuttgart, Zentrum für Kinder-, Jugend und Frauenmedizin, Stuttgart, Deutschland

Hintergrund: Chronische Schmerzen sind bei Kindern und Jugendlichen mit infantiler Zerebralparese (ICP) häufig und wichtigster Prädiktor einer reduzierten Lebensqualität. Die Pathophysiologie ist bisher unbekannt. Möglich wären neuropathische Schmerzen durch eine Störung nozizeptiver Bahnen durch die periventriculäre Leukomalazie (PVL).

Fragestellung: Haben Kinder und Jugendliche mit ICP Hinweise für neuropathische Schmerzen und eine gemeinsame Störung nozizeptiver und nicht nozizeptiver sensorischer Bahnen?

Methoden: Patienten und Patientinnen mit ICP ohne kognitive Defizite im Alter von 6 – 18 Jahren wurden im Studienzeitraum (01.01.14 – 31.12.16) im Olgahospital Stuttgart mit Schmerzfragebögen (DSKJ), einer neurologischen Untersuchung, quantitativen Sensorischen Testung (QST) und sensorisch evozierten Potentialen (SEP) untersucht und mit Referenzwerten sowie alters- und geschlechtskorrelierten gesunden Probanden und Probandinnen verglichen.

Ergebnisse: 41 Patienten und Patientinnen (13,0 ± 3,8 Jahre) von 199, die die Einschlusskriterien erfüllten, nahmen an der Studie teil, 61 % mit unilateraler und 39 % mit bilateraler Parese (GMFCS 1,5 ± 1,0). Davon hatten 68 % chronische Schmerzen, 80 % eine Hyperalgesie und eine Hypästhesie bei der QST, 51 % pathologische SEPs und 75 % eine PVL. Bei 68 % fand sich ein gemeinsames Auftreten von Schmerz und Hyperalgesie mit pathologischen SEPs und PVL.

Schlussfolgerungen: Zwei Drittel der Patienten und Patientinnen hatten chronische Schmerzen mit einer Hyperalgesie und Hypästhesie sowie pathologischen SEP's und einer PVL als Hinweis für eine kombinierte Funktionsstörung nozizeptiver und nicht nozizeptiver Bahnen, die im Tractus thalamocorticalis dicht nebeneinanderliegen. Diese Befunde sprechen für neuropathische Schmerzen durch eine gemeinsame Läsion im ZNS.

514

Prädiktive Faktoren für Schmerzen und Fatigue bei Patienten und Patientinnen mit Sjögren-Syndrom und neurologischer Beteiligung

Franz Felix Konen¹, Tabea Seeliger¹, Anh Thu Tran¹, Philipp Schwenkenbecher¹, Konstantin Fritz Jendretzky¹, Stefan Gingele¹, Nora Möhn¹, Kurt-Wolfram Sühs¹, Diana Ernst², Torsten Witte², Thomas Skripuletz¹

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

Hintergrund: Das Sjögren-Syndrom ist eine Erkrankung des rheumatischen Formenkreises, welche sich durch eine Sicca-Symptomatik der Augen und des Mundes auszeichnet. Im Rahmen der Erkrankung kommt es bei bis zu 20 % zu einer Beteiligung des peripheren Nervensystems. Neben der Sicca-Symptomatik stellt die Wahrnehmung von Schmerzen und signifikanter Müdigkeit („Fatigue“) ein häufiges Symptom des Sjögren-Syndroms dar.

Zur systematisierten Erfassung der Schmerzstärke und Fatigueintensität hat sich der ESSPRI-Score (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) etabliert. Der ESSPRI-Score kann zur Erfassung der Intensität von Schmerzen und Fatigue vor Beginn der Therapie, sowie als Verlaufparameter verwendet werden.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es, die Intensität von Schmerzen und Fatigue, ermittelt anhand des ESSPRI-Scores, in unserer Kohorte von Sjögren-Patienten mit neurologischer Beteiligung darzustellen.

Weiterhin sollen prädiktive demographische und liquorchemische (Kappa Freie Leichtketten, KFLC) Parameter für das Vorliegen und die Intensität von Schmerzen und Fatigue in dieser Patientengruppe untersucht werden.

Fragestellung: Wie ist die Intensität von Schmerzen und Fatigue bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und neurologischer Beteiligung? Gibt es prädiktive demographische und/oder liquorchemische Parameter in dieser Patientengruppe?

Methoden: Insgesamt wurden 191 Patienten mit Sjögren-Syndrom und neurologischer Beteiligung berücksichtigt, welche sich zwischen 2005 und 2021 in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover vorstellten. Vollständige Befunde der Liquoranalyse mit Bestimmung der KFLC, sowie ESSPRI-Score Erhebung lagen bei insgesamt 80 Patienten vor, welche letztlich für die Datenanalyse eingeschlossen wurden.

Ergebnisse: 55/80 (69 %) waren Frauen, das mediane Alter lag bei 57 Jahren. Bei allen Patienten betraf die neurologische Beteiligung das periphere Nervensystem, hiervon zeigte sich bei 46 (58 %) das Bild einer primär axonalen Polyneuropathie (PNP) und bei 34 (42 %) einer primär demyelinisierenden PNP. Der mediane ESSPRI-Score für Schmerzen lag bei 5/10, 22 (28 %) Patienten gaben eine hohe Schmerzintensität von 8-10 zum Untersuchungszeitpunkt an. Der mediane ESSPRI-Score für Fatigue lag ebenfalls bei 5/10, 28 (35 %) gaben ein hohes Ausmaß der Fatigue an.

Signifikante Unterschiede bezüglich der Schmerzintensität und Fatigue zum Untersuchungszeitpunkt gab es zwischen den beiden Gruppen nicht. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der liquorchemischen Parameter.

Bei keinem der untersuchten liquorchemischen (Liquor KFLC Konzentration, lokale KFLC Konzentration, intrathekale KFLC Fraktion) und demographischen (Alter, Geschlecht, neurologische Beteiligung des Sjögren-Syndroms) Parameter konnte eine signifikante lineare Regression oder Korrelation mit dem ESSPRI-Score für Schmerzen oder Fatigue gefunden werden.

Schlussfolgerungen: Sjögren-Patienten und -Patientinnen mit neurologischer Beteiligung stellen ein Patientenkollektiv mit signifikanter Belastung durch Schmerzen und Fatigue dar. Die untersuchten liquorchemischen Parameter eignen sich nicht als prädiktive Biomarker für die Schmerz- und Fatigueintensität bei diesem Patientenkollektiv.

521

Wer profitiert von einer topischen Therapie mit 8%-igem Capsaicin?

Andreas Dunst¹, Manon Sendel¹, Julia Forstenpointner¹, Philipp Hüllemann¹, Ralf Baron¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Sektion neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Das Identifizieren von Patient/-innen, die auf topische Therapie mit hochkonzentriertem Capsaicin ansprechen, stellt eine Herausforderung dar. Bislang wurde die funktionelle Integrität der peripheren TRPV1-Rezeptoren noch nie als potenzieller Prädiktor untersucht. Die funktionelle Laser-Speckle-Kontrastanalyse (fLASCA) ermöglicht es, die Vasodilatationsreaktion bei Hauterwärmung als Surrogatparameter der TRPV1-Rezeptorfunktion nicht-invasiv zu messen.

Ziele: Ziel der Studie war die Identifikation möglicher Prädiktoren für das Ansprechen auf eine topische Therapie mit 8 %igem Capsaicin.

Fragestellung: Sind:

1. Die funktionelle Integrität des peripheren TRPV1-Rezeptors,
2. Polymorphismen im TRPV1-Gen,
3. Durch Fragebögen erfasste Krankheitsdeskriptoren,
4. Sensorische Veränderungen

Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Capsaicintherapie?

Methoden: Es wurden Patient/-innen mit peripheren neuropathischen Schmerzen eingeschlossen, bei denen als Bestandteil ihrer regulären Schmerztherapie eine Capsaicinapplikation erfolgte.



Vor der Applikation erfolgte im betroffenen Hautareal eine Messung der Vasodilatationskapazität mittels fLASCA sowie eine Quantitative Sensorische Testung. Außerdem wurde bestimmt, ob die TRPV1-Polymorphismen rs222747 und rs8065080 vorlagen. Die Patienten und Patientinnen füllten mehrere Fragebögen aus, die Schmerzstärke, und -charakteristika, psychologische Charakteristika und Komorbiditäten sowie die Lebensqualität erfassten. 30 Tage nach der Capsaicinapplikation wurden die fLASCA erneut durchgeführt und die Fragebögen erneut ausgefüllt. Zusätzlich wurden 2, 10 und 12 Wochen nach Applikation Telefoninterviews durchgeführt.

Um zu ermitteln, welche der Parameter Prädiktoren darstellen konnten, wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Die Schmerzlinderung nach vier Wochen sowie die Verbesserung der Lebensqualität wurden als Ergebnisgrößen herangezogen. Bei Modell 1 wurde ein datengestützter Ansatz unter Einschluss von Alter, Geschlecht, Schmerzstärke und -deskriptoren zu Beginn der Studie, sensorischer Parameter, der TRPV1-Polymorphismen sowie von Parametern der Vasodilatationskapazität angewendet. Modell 2 und 3 waren hypothesengestützt. In Modell 2 wurde der Einfluss der Parameter der Vasodilatationskapazität, in Modell 3 der von den betrachteten SNPs getestet.

Ergebnisse: Die Therapie führte in der gesamten Kohorte (n=48) zu allen Zeitpunkten zu einer signifikanten Verringerung der maximalen Schmerzintensität während der letzten 24 Stunden. Die Werte für die mittlere und minimale Schmerzintensität erreichten keine statistische Signifikanz. Auch die Lebensqualität verbesserte sich signifikant. Modell 1 erreichte eine Vorhersagegenauigkeit von 26,6 % und umfasste drei signifikante Prädiktoren: Das Ausmaß des Katastrophisierens, die Vibrationsdetektionsschwelle und die Druckschmerzschwelle.

Eine hohe Vibrationsdetektionsschwelle sowie eine hohe Druckschmerzschwelle und eine Katastrophisierungsneigung waren mit einem guten Ansprechen verbunden. Mithilfe von Modell 2 konnten keine signifikanten Prädiktoren identifiziert werden, sodass nicht von einem Einfluss der Vasodilatationsfunktion auf das Therapieansprechen auszugehen ist. Auch wenn Modell 3 mit einem keine statistische Signifikanz erreichte, zeigte der rs222747 einen signifikanten Einfluss ($p=0,028$) auf die Schmerzlinderung. Ein homozygoten Vorliegen war mit einem besseren Ansprechen assoziiert.

Schlussfolgerungen: Entgegen der ursprünglichen Hypothese zeigte sich kein Einfluss der Vasodilatationskapazität auf das Ansprechen auf eine Capsaicintherapie. Es zeigte jedoch eine Assoziation von einem guten Ansprechen mit einer höheren Vibrationsdetektions- und Druckschmerzschwelle. Es scheint plausibel, dass ein topischer therapeutischer Ansatz, der nur auf die Hautnerven abzielt, effektiver ist, wenn weniger sensorischer Input durch tief-somatische Afferenzen vorhanden ist.

Interessanterweise sagte auch eine hohe Katastrophisierungsneigung ein gutes Ansprechen voraus. Hier mag die Angst vor Nebenwirkungen einer systemischen Therapie eine Rolle spielen. Weiterhin erwies sich der SNP rs222747 als möglicher Prädiktor und somit als interessantes Ziel weiterer Studien.

(Dys-)Synchirie bei CRPS Typ I und im Capsaicin-Schmerzmodell

Johanna Rümenapp¹, Ralf Baron¹, Andreas Binder², Felix Dörr³

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; ²Klinikum Saarbrücken, Klinik für Neurologie, Saarbrücken, Deutschland; ³Städtisches Krankenhaus Kiel, Klinik für Kardiologie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Dysynchirie wird im Zusammenhang mit dem Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) beschrieben. Dieses Phänomen bezeichnet eine Schmerzempfindung in der betroffenen Extremität durch Stimulation korrespondierender Areale an der gesunden Extremität. Synchirie hingegen ist die Wahrnehmung eines Reizes in korrespondierenden Arealen auf beiden Seiten des Körpers durch Stimulation auf nur einer Körperseite.

Ziele: Ziel dieser Studie war es (Dys)Synchirie bei CRPS-Patienten und -Patientinnen anhand von quantifizierbaren Parametern, wie der mechanischen Hyperalgesie und der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA) zu analysieren. Ergänzend wurde untersucht, ob im Capsaicin-Schmerzmodell, welches häufig als Surrogat Modell für neuropathische Schmerzen genutzt wird, vergleichbare Effekte hinsichtlich der Dys(synchirie) beobachtet werden können.

Fragestellung: Die vorliegende Studie geht auf zwei Fragestellungen ein:

1. Kann man bei CRPS-Patienten und -Patientinnen eine (Dys)synchirie beobachten und ggf. quantifizieren? Und;
2. Ist das Capsaicin-Schmerzmodell geeignet um (Dys)synchirie-Effekte zu analysieren?

Methoden: Bei 18 Patienten und Patientinnen mit CRPS Typ I und II der oberen Extremität wurde eine quantitative sensorische Testung (QST) an der betroffenen Hand (Testareal) nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes für Neuropathischen Schmerz (DFNS) durchgeführt. Anschließend wurden dieselben Messungen in einem korrespondierenden Areal an der gesunden Hand (Kontrollareal) erhoben. Zusätzlich wurden die Tests auf beiden Seiten wiederholt, während die jeweils kontralaterale Hand von einer Box mit einem seitlich angebrachten Spiegel verdeckt war. Die Patienten und Patientinnen wurden aufgefordert, sich auf das Spiegelbild der getesteten Hand zu konzentrieren.

Im zweiten Teil der Studie erhielten 12 gesunde Probanden eine intradermale Injektion von 100 µg Capsaicin in den volaren Unterarm. Nach einer Stunde wurde die QST an der Hand auf der Seite der Injektion (Testareal) sowie an der kontralateralen Hand (Kontrollareal) durchgeführt. Anschließend wurde die QST unter Spiegelbedingungen auf beiden Seiten wiederholt.

Ergebnisse: 13 von 18 CRPS-Patienten und -Patientinnen zeigten eine mechanische Hyperalgesie an der betroffenen Extremität, 8 zeigten eine dynamische mechanische Allodynie (DMA). 10 dieser Patienten und Patientinnen mit mechanischer Hyperalgesie stimmten zu, unter Spiegelbedingungen getestet zu werden. Zu dieser Gruppe gehörten 6 Patienten und Patientinnen mit DMA. Interessanterweise zeigten 4 dieser 10 Patienten und Patientinnen eine erhöhte mechanische Schmerzempfindlichkeit (MPS) und 5 dieser 10 Patienten und Patientinnen eine verringerte mechanische Schmerzschwelle (MPT) an der nicht betroffenen Extremität, während sie sich auf das Spiegelbild der gesunden Hand konzentrierten. Diese Veränderungen waren signifikant hinsichtlich der mittleren z-Werte bei der normalen QST und der QST unter Spiegelbedingungen ($p(\text{MPS})=0,01$; $p(\text{MPT})=0,03$).

Für die betroffene Hand gab es keine signifikanten Veränderungen zwischen den Ergebnissen der normalen QST und den Ergebnissen unter Spiegelbedingungen ($p(\text{MPS})=0,33$; $p(\text{MPT})=0,48$). Die Spiegelung stand in keinem Zusammenhang mit Veränderungen der DMA, weder auf der Testseite ($p=0,44$) noch auf der Kontrollseite ($p=1$). Im Capsaicin-Schmerzmodell konnten weder für MPS ($p=0,08$), MPT ($p=0,4$) noch für die DMA ($p=0,16$) eine signifikante Veränderung zwischen normalen QST-Bedingungen und QST unter Spiegelbedingungen festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die Desintegration sensorischer Informationen im Zusammenhang mit einer zerebralen Repräsentations- und Wahrnehmungsstörung bei CRPS kann nicht nur zu einer qualitativen Verarbeitungsstörung afferenter sensorischer Informationen führen, sondern auch zu einer quantitativen Spiegelung pathologisch evozierter Schmerzen im Sinne einer (Dys-)Synchirie. Dieses Phänomen, das eine interessante Rolle in der Pathologie des CRPS zu spielen scheint, kann im Capsaicin-Schmerzmodell für neuropathische Schmerzen nicht beobachtet werden.



583

Patientencharakteristika und Behandlungsprofile von Migränepatienten, die in der ärztlichen Praxis mit Erenumab behandelt werden: Finale Ergebnisse aus der SPECTRE-Studie.

Charly Gaul¹, Mirja Koch², Cordula Weiß³

¹Kopfschmerzzentrum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ²Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Migräne gehört weltweit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Erenumab, ist der erste und bislang einzige zur Migräneprophylaxe zugelassene monoklonale Antikörper, der den Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Rezeptor blockiert. Es besteht die Notwendigkeit, die Behandlung mit Erenumab in der ärztlichen Praxis durch Kopfschmerzspezialisten außerhalb randomisierter kontrollierter Studien besser zu verstehen.

Ziele: Ziel der SPECTRE-Studie (Characterisation of Prescription patterns in Episodic and Chronic migraine patients starting treatment in a Real-life setting with Erenumab in Germany) war es, Patientenprofile und Behandlungsmuster für Erenumab in Deutschland basierend auf Migränemerkmalen und Komorbiditäten besser zu verstehen.

Methoden: Diese nicht-interventionelle Studie wurde an 139 Zentren in Deutschland durchgeführt und erfasste 572 Migränepatienten, die mit Erenumab behandelt wurden. Die Patienten konnten die Behandlung entweder neu oder innerhalb von 3 Monaten vor Eintritt in die Studie begonnen haben. Neben einem Kopfschmerztagebuch wurden die Fragebögen Headache Impact Test 6 (HIT-6) und Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) eingesetzt, um die Auswirkungen der Kopfschmerzen auf das tägliche Leben und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung zu erfassen.

Ergebnisse: Hier werden die Ergebnisse der abschließenden Analyse von 572 Migränepatienten und -Patientinnen vorgestellt, die über 12 bis 24 Monate beobachtet wurden. Erste Daten zeigen, dass es sich bei der Mehrheit der Erenumab-Patienten und -Patientinnen um Frauen mit chronischer Migräne und einem hohen Anteil psychiatrischer Komorbiditäten handelt. Nach dreimonatiger Behandlung mit Erenumab waren die monatlichen Migräne- und Kopfschmerztag um 4,5 bzw. 6,6 Tage reduziert. Darüber hinaus verringerte sich der HIT-6-Score schon nach 3 Monaten im Durchschnitt um 8 Punkte und die Behandlungszufriedenheit blieb über 6 Monate hinweg hoch.

Schlussfolgerungen: SPECTRE wird wertvolle Erkenntnisse über den Einsatz von Erenumab in der klinischen Praxis in Deutschland liefern, die Verordnungsmuster charakterisieren helfen und das jeweilige Therapieansprechen analysieren.

604

Häufigkeit und Bedeutung von Kopfschmerzen und Migräne bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Philipp Burow¹, Jens Walldorf², Conrad Höhne¹, Maxine Wirth¹, Simon Heintz¹, Patricia Maier¹, Torsten Kraya³, Steffen Nägele¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Halle (Saale), Deutschland; ³Klinikum Sankt Georg, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind mit intestinalen und extraintestinalen Schmerzmanifestationen assoziiert, unter anderem Kopfschmerzen. Im Allgemeinen erscheinen entzündlich-systemische Erkrankungen Kopfschmerzen und insbesondere Migräne zu triggern. In diesem Zusammenhang fehlen präzise Daten zur Häufigkeit, Diagnose und Krankheitsaktivität von Kopfschmerzen bei Patienten und Patientinnen mit CED.

Ziele: Es sollen Häufigkeit und Bedeutung von Kopfschmerzen in einer CED-Population ermittelt werden. Dazu soll aufgrund der großen Häufigkeit von Kopfschmerzen in der Allgemeinbevölkerung eine möglichst hohe Datenqualität sichergestellt werden. Zusätzlich sollen die Krankheitsaktivität der CED in Quer- und Längsschnitt sowie die eingesetzte immunsuppressive Therapie der CED mit in die Analyse einbezogen werden.

Methoden: In einer monozentrischen kombinierten Quer- und Längsschnittstudie wurden PatientInnen mit gesicherter chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Colitis ulcerosa/CU, Morbus Crohn/MC, indeterminierte Kolitis) aus einer gastroenterologischen Spezialprechstunde untersucht. Es erfolgten ein strukturiertes Kopfschmerz- und CED-Interview durch in beiden Erkrankungsfeldern erfahrene Mitarbeiter. Hierbei wurden u. a. die Krankheitsaktivität sowie die Medikation für beide Erkrankungsgruppen systematisch erfasst.

Patienten und Patientinnen mit mindestens 1 Kopfschmerztag im Monat wurden bezüglich Kopfschmerzen nach ICHD-3 klassifiziert. Zusätzlich wurde die Alltagsbeeinträchtigung durch Migräne und Kopfschmerz erfasst. Die CED-Aktivität wurde mittels evaluierter Scores (CDAI, UCSS) ermittelt. 3 Monate nach Erstkontakt erfolgte eine Verlaufsuntersuchung.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 125 Patienten und Patientinnen mit einer gesicherten CED rekrutiert werden (mittleres Alter 40,4 Jahre, 56 % weibliches Geschlecht, 66 % M. Crohn, 33 % Colitis ulcerosa). 46 % der CED-Patienten und Patientinnen (49 % mit MC, 40 % mit CU) berichtete über mindestens einen Kopfschmerz-Tag pro Monat. In dieser Gruppe konnte bei 78 % eine Migräne diagnostiziert werden; die mittlere Kopfschmerzlast betrug 6,1 Tage im Monat, Akutmedikation gegen Kopfschmerzen wurde an durchschnittlich 3,0 Tagen im Monat eingenommen. Der mittlere HIT-6-Punktwert betrug 55,8. Patienten und Patientinnen mit MC litten numerisch häufiger an Migräne ($p=0,08$, chi-quadrat-Test). Eine Korrelation zwischen CED-Aktivität, Einnahme von Immunsuppressiva, Kopfschmerzdiagnose und monatlicher Kopfschmerzlast konnte weder im Quer- noch im Längsschnitt gefunden werden.

Schlussfolgerungen: Migräne tritt bei Patienten und Patientinnen mit CED deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre. Die Belastung durch Kopfschmerz im Alltag dieser Patienten und Patientinnen ist deutlich. Eine systematisches Migräne-Screening und ggf. die Einleitung einer Behandlung könnte die Versorgung von CED-Patienten und Patientinnen unterstützen.

Entgegen der initialen Hypothese zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Krankheitsaktivitäten von Kopfschmerzen und CED. Ebenfalls erscheint die Art der immunsuppressiven Therapien der CED keinen Einfluss auf Häufigkeit und Schwere der Kopfschmerzen zu haben. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen des klinischen Zusammenhangs zwischen CED und Kopfschmerzen sind aktuell unbekannt.

702

Kopfschmerzen und Multiple Sklerose: Charakteristika, Lebensqualität und Zusammenhang zu Depression und Angst sowie Einfluss der Krankheitsaktivität und krankheitsmodifizierenden Therapien

Natalie Schnabel¹, Piotr Sokolowski², Torsten Kraja¹

¹Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Fachkrankenhaus Hubertusburg gGmbH, Klinik für Neurologie und neurologische Intensivmedizin, Wernsdorf, Deutschland

Hintergrund: Kopfschmerzen werden schon seit längerer Zeit in Zusammenhang mit Multipler Sklerose (MS) gebracht. Jedoch ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob diese als zufällige Komorbidität eines primären Kopfschmerzes (z. B. Migräne) oder als Symptom einer MS im Sinne eines sekundären Kopfschmerzes auftreten. Bisher werden die Kopfschmerzen im Zusammenhang mit der Multiplen Sklerose in der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) nicht aufgeführt.

Ziele: Mit der vorliegenden Studie sollen insbesondere die Prävalenz und Charakteristika von Kopfschmerzen bei Patient*innen mit MS analysiert werden. Durch eine genauere Differenzierung der Kopfschmerzsymptome und der Häufigkeit und klinischen Charakteristika der Kopfschmerzen in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium, Verlauf, Krank-



heitsaktivität sowie der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS können möglicherweise Kriterien erstellt werden, die es erlauben eher zwischen primärer Kopfschmerzkrankung und sekundärem Kopfschmerz bei MS zu differenzieren.

Fragestellung: Welche Einjahresprävalenz von Kopfschmerzen haben Patienten und Patientinnen mit MS? Wie viele Patienten und Patientinnen haben vor Erstdiagnose der MS bereits Kopfschmerzen gehabt (mögliche primäre Kopfschmerzkrankung)? Welche klinischen Charakteristika der Kopfschmerzen gibt es bei Patienten und Patientinnen mit MS? Unterscheiden sich die klinischen Charakteristika in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium, von der Verlaufsform und der Krankheitsaktivität?

Methoden: klinische prospektive Querschnittsstichprobe bei Patienten und Patientinnen mit Multipler Sklerose aus dem DMSG-zertifizierten MS-Schwerpunktzentrum im Fachkrankenhaus Hubertusburg. Allgemeiner Fragebogen zu biographischen Daten, Charakteristika der Kopfschmerzen, Depression und Angst, Lebensqualität und Fatigue bei MS.

Ergebnisse: Bisherige Auswertung von 58 Fragebögen, ausgegeben wurden 75, Rücklaufquote 77 %. Biographische Daten: 58 Patienten und Patientinnen, 43 Frauen (74 %), Alters median 38 Jahre. 43 Patienten und Patientinnen (75 %) berichten über regelmäßige Kopfschmerzen, davon 7 Patienten und Patientinnen (16 %) über Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen pro Monat. Von allen Patienten und Patientinnen nehmen nur zwei eine medikamentöse Kopfschmerzprophylaxe ein.

Schlussfolgerungen: Die erste Auswertung unser Daten belegt eindrücklich, dass Kopfschmerzen bei Patienten und Patientinnen mit Multipler Sklerose ein relevantes Problem darstellen. Die Patienten sind jung und ein relevanter Teil berichtet über chronische Kopfschmerzen. Nur bei einem Teil der Kopfschmerz-Patient und -Patientinnen wird eine medikamentöse Prophylaxe zur Behandlung der Kopfschmerzen eingesetzt. Weitere Auswertungen, insbesondere zur Einordnung der Kopfschmerzen und komorbider Beeinträchtigungen (Depression, Angst) werden dann beim Kongress vorgestellt.

706

Keine erhöhten systemischen CGRP Spiegel bei PatientInnen mit chronische entzündlichen Darmerkrankungen und Kopfschmerzen

Steffen Nägel¹, Dagny Holle-Lee², Jens Walldorf³, Simon Heintz¹, Patricia Maier¹, Maxine Wirth¹, Conrad Hoehne¹, Torsten Kraya^{1,4}, Philipp Burow¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland;

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Gastroenterologie, Halle (Saale), Deutschland; ⁴Klinikum St. Georg Leipzig, Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Vorherige Arbeiten berichten über eine erhöhte Prävalenz Kopfschmerz und Migräne bei Patient und Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Calcitonin gene related Peptide (CGRP) wurde als wichtiges Molekül in der Migränepathophysiologie identifiziert. Auch im enterischen Nervensystem wird CGRP ausgeschüttet und spielt z. B. bei der Regulation der Darmmotilität und der Inflammation eine Rolle. Er ergibt sich die Hypothese, dass intestinal ausgeschüttetes CGRP bei Patient und Patientinnen mit CED für die erhöhte Prävalenz der Migräne verantwortlich sein kann.

Ziele: Das Verständnis der Zusammenhänge zwischen Migräne & Kopfschmerz und CEDs zu erweitern.

Fragestellung: Bestehen erhöhte systemischen CGRP Spiegel bei Patient und Patientinnen mit chronische entzündlichen Darmerkrankungen und Kopfschmerzen?

Methoden: In einer monozentrischen Querschnittstudie wurden Patient und Patientinnen mit gesicherter CED (Colitis ulcerosa/CU, Morbus Crohn/MC, indetermierte Kolitis) ohne relevante Kopfschmerzen, Patient und Patientinnen mit CED und einer Kopfschmerzkrankung aus einer Spezialsprechstunde für CEDs, sowie Patient und Patientinnen mit Migräne

ohne CED aus der Kopfschmerzspezialambulanz rekrutiert. Neben der klinischen Aktivität der Erkrankungen wurden die systemischen CGRP Spiegel mittels kommerziell erhältlichen ELISA (Cusabio Technology LLC, US) bestimmt und die drei Kohorten mittels ANOVA verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 160 Patienten und Patientinnen (40,68 +/-10,91 Jahre ; 69,6 % weiblich) rekrutiert werden. Hiervon hatten 102 eine gesicherten CED Diagnose (69,6 % MC und 29,4 % CU) und 58 eine isolierte Kopfschmerzdiagnose. Von den CED Patient und Patientinnen berichteten 45 % relevante Kopfschmerzen, wobei 82 % eine Migräne, 4 % an eine chronischen Migräne und 12,5 % einen isolierten Kopfschmerz vom Spannungstyp schilderten. Die Patienten und Patientinnen der Kopfschmerzambulanz litten alle an einer Migräne, wobei 77,6 % einen episodischen Verlauf hatten. In der ANOVA ergaben sich keine Unterschiede für die Serum CGRP-Spiegel ($p=,609$). Auch die Geschlechtsverteilung, das Alter ($p=,962$), und der PHQ9 ($p=,128$) unterschieden sich nicht signifikant. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität der CED (UCSS, CDAI, Calprotectin) und den gemessenen CGRP-Spiegeln im Serum.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der Studie können die Hypothese, dass intestinal ausgeschüttetes CGRP bei Patient und Patientinnen mit CED für die erhöhte Prävalenz der Migräne verantwortlich ist nicht stützen. Möglicherweise spielen andere Mechanismen beim Zusammenhang der Erkrankungen eine Rolle.

754

Rückenmarksbewegung in spontaner idiopathischer Hypotension (SIH), idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) und Gesunden: ein neues Target?

Katharina Wolf¹, Niklas Lützen², Samer Elsheikh², Marco Reisert³, Saúl Beltrán¹, Nico Kremers², Fung Christian⁴, Jürgen Beck⁴, Horst Urbach²

¹Uniklinik Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg, Deutschland; ²Uniklinik Freiburg, Klinik für Neuroradiologie, Freiburg, Deutschland; ³Uniklinik Freiburg, Klinik für Radiologie, Abteilung Medizinphysik, Freiburg, Deutschland; ⁴Uniklinik Freiburg, Klinik für Neurochirurgie, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Das Krankheitsmonitoring bei Patienten und Patientinnen mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) steht in einem engen Zwischenspiel aus augenärztlicher Kontrolle, neurologischer Kontrolle und Liquorpunktionen. Bei Patienten und Patientinnen mit spontaner idiopathischer Hypotension (SIH) ist zumeist das klinische Bild und die bildgebende Diagnostik entscheidend, während hier Messungen des Eröffnungsdruck nur bei 1/3 der Patienten und Patientinnen den Liquorunterdruck als Folge des Liquorverlusts nachweisen (Kranz et al. Cephalalgia 2016). Übergänge im Verlauf zwischen beiden Entitäten sind möglich. Bei beiden Krankheitsgruppen wäre die Möglichkeit eines nicht-invasiven Therapiemonitorings hilfreich. Die Zuverlässigkeit hoch-zervikaler Messungen der Rückenmarksbewegung mittels Phasenkontrast-MRT, somit am Übergang vom cranialen zum spinalen Kompartiment, wurde bereits mehrfach demonstriert (Wolf et al. Spinal Cord 2018, Neurolmage: Clinical 2021, Hupp et al. AJNR 2021).

Ziele: Mittels axialer phasen-contrast MRT soll auf Segmenthöhe C2/C3 die Rückenmarksbewegung in einer Fallserie bei Patienten und Patientinnen mit IIH und SIH im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht werden. Es ist zu vermuten, dass es aufgrund des fehlenden Gegendrucks bei SIH-Patienten und -Patientinnen zur einer Mehrbewegung, bei IIH-Patienten und -Patientinnen zu einer Minderbewegung kommt. In einer Nachmessung sollen Hinweise für ein mögliches Therapieansprechen gesammelt werden.

Fragestellung: Können mittels dynamischer Messungen der Rückenmarksbewegung Hinweise für eine Unterscheidbarkeit von SIH- und IIH-Patienten und -Patientinnen gefunden werden? Können mittel Messungen der Rückenmarksbewegung Hinweise gefunden werden, dass ein Theerapiemonitoring möglich sein könnte?

Methoden: Prospektive, kontrollierte Fallserienanalyse an 10 SIH-Patienten und -Patientinnen, 60 % Frauen, mit nachgewiesenem Liquorleck und 2 IIH-Patientinnen mit nachgewiesenem erhöhtem Liquordruck > 26cmH2O und nachgewiesener Stenose im Sigmus transversus, bzw. sigmoideus und nachfolgendem Stenting. Alle Probanden erhielten



axial, EKG-getriggerte Phasenkontrast-MRT Messungen auf Höhe C2/C3, angepasst an die die Rückenmarksbewegung. Die Auswertung erfolgte voll automatisiert mittels NORA (www.nora-imaging.org). Dem SIH-Kollektiv wurde aus unserer Datenbank ein alters- und geschlechtskontrolliertes Kollektiv aus 20 Kontrollen gegenübergestellt. Paarweise Vergleich erfolgten mittels Man-Whitney-U-Test. Die Spitze-zu-Spitze-Amplitude der zeitaufgelösten Geschwindigkeitskurve über den Herzzyklus wurde zwischen den Gruppen verglichen (Kruskal-Wallis-Test).

Ergebnisse: Alter und BMI zwischen gesunden Kontrollen und SIH-Patienten und -Patientinnen war vergleichbar (Männer: 48±9 Jahre, 47±10 Jahre, $p=0.808$, $25\pm4\text{ kg/m}^2$, $27\pm5\text{ kg/m}^2$, $p=0.516$; Frauen: 36±7 Jahre, 36±3 Jahre, $p=0.829$, $22\pm2\text{ kg/m}^2$, $22\pm2\text{ kg/m}^2$, $p=0.706$). Die IIH-Patienten und -Patientinnen lagen mit 44 und 47 Jahren etwas über dem Durchschnitt der Kontrollen; der BMI war deutlich höher (39 und 30 kg/m^2). Die Spitze-zu-Spitze-Amplitude der Geschwindigkeitskurve (Abbildung) des Rückenmarks über den Herzzyklus war signifikant höher bei SIH-Patienten und -Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen und zu IIH-Patienten und -Patientinnen vor und nach Stenting ($p=0.011$, $p=0.002$, $p=0.007$). IIH-Patienten und -Patientinnen wiesen eine deutlich geringere Rückenmarksbewegung auf, mit einem Anstieg nach erfolgtem Stenting in Richtung des Normalkollektivs.

Schlussfolgerungen: Die Fallstudie zeigt erste Hinweise, dass mittels Phasenkontrast basierter MRT ermittelte spezifische Rückenmarksbewegungen hilfreich zur Differenzierung von idiopathischem Liquorunter- und Überdruck bzw. Normaldruck-Patient*Innen sind. Die Veränderung der Rückenmarksbewegung nach Stenting lässt darüber hinaus Vermutungen zu, dass im individuellen Fall ein Therapiemonitoring möglich sein könnte.

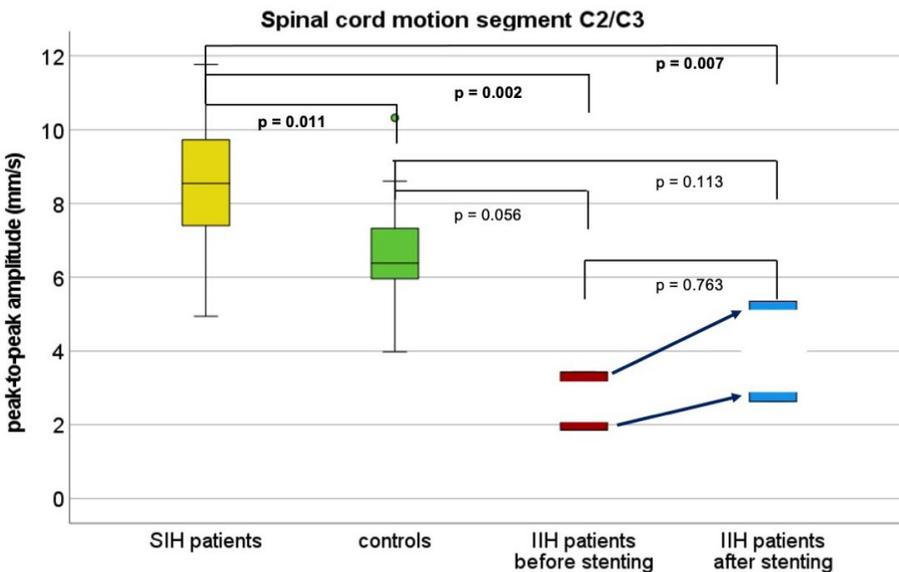


Abbildung: Spitze-zu-Spitze-Amplitude (peak-to-peak amplitude, y-Achse) in mm/s der Rückenmarksbewegung (spinal cord motion) auf Höhe des Segments C2/C3. Die Analyse von 10 Patienten und Patientinnen mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) zeigen eine deutlich erhöhte Bewegung gegenüber 20 Kontrollen und zweier Fälle mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) vor Stenting und nach Stenting. Die niedrige Rückenmarksbewegung der IIH-Patienten und -Patientinnen verändert sich in Richtung der Kontrollen nach erfolgtem Stenting.

Retrospektive Charakterisierung und Analyse von 20 Patientinnen und Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension

Laura Kubenke¹, Jessica Bock¹, Thomas Postert¹, Mete Dadak²

¹St. Vincenz Krankenhaus Paderborn, Neurologie, Paderborn, Deutschland; ²St. Vincenz Krankenhaus Paderborn, Radiologie, Paderborn, Deutschland

Hintergrund: Die idiopathische intrakranielle Hypertension ist eine seltene Erkrankung, bei der ein erhöhter Hirndruck ohne intrakranielle Pathologie vorliegt. Diese Erkrankung betrifft überwiegend adipöse Frauen im gebärfähigen Alter; die Inzidenz steigt zusammen mit der Adipositasrate. Die typischen Symptome sind Kopfschmerzen, Tinnitus und Sehstörungen bis hin zum Sehverlust, der durch ein Papillenödem entstehen kann und die Hauptmorbidität darstellt. Die Hauptziele der Therapie sind der Erhalt der Sehfunktion und die Linderung der Symptome, die in der Regel aus einer Kombination aus Gewichtsabnahme, medikamentöser Therapie, Liquorablass und falls erforderlich chirurgischen Eingriffen besteht.

Ziele: Retrospektive Charakterisierung der Patientenkohorte sowie Analyse des Behandlungsverlaufs von Patientinnen und Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension.

Fragestellung: Welche Charakteristika weisen die Patientinnen und Patienten auf? Gibt es Merkmale, die in der Patientenkohorte hervorstechen? Wie ist das Therapieansprechen der Patientinnen und Patienten?

Methoden: Im Jahr 2020 wurde in der Klinik für Neurologie des St. Vincenz Krankenhauses Paderborn eine Kohorte von 20 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose idiopathische intrakranielle Hypertension behandelt, 14 davon erhielten die Diagnose 2020 in unserer Klinik, bei 6 Patientinnen und Patienten bestand die Diagnose bereits. Die jeweiligen Patientenakten wurden retrospektiv analysiert. Unter anderem wurden folgende Parameter erhoben: Geschlecht, Alter, Konstitution, Datum der Erstdiagnose, klinische Symptome, augenärztlicher Befund, Befund des kraniellen MRTs, Liquoreröffnungsdruck, Menge des Liquorablasses, Besserung der Symptomatik nach Liquorablass, Therapie, Empfehlungen und – soweit möglich – weiterer klinischer Verlauf. Es wurden überwiegend deskriptive Daten berechnet.

Ergebnisse: Die Patientenkohorte bestand überwiegend aus übergewichtigen Frauen im gebärfähigen Alter. Die meistgenannten Symptome waren Kopfschmerzen und Sehstörungen, wobei augenärztlich bei 8 Patientinnen und Patienten ein pathologischer Befund erhoben wurde, und zwar eine Stauungspapille und/oder ein Gesichtsfeldausfall. 12 Patientinnen und Patienten zeigten zudem Auffälligkeiten im kraniellen MRT, nämlich eine Empty Sella und/oder dilatierte Optikus-Liquorscheiden. Ein Liquoreröffnungsdruck größer als 20 cm Wassersäule lag bei 16 Patientinnen und Patienten vor. Die meisten Patientinnen und Patienten (n=10) wurden auf Acetazolamid eingestellt, 3 erhielten Topiramate und 1 Patientin nahm eine passagere Kombinationsbehandlung aus Acetazolamid und Topiramate ein. 6 Patientinnen und Patienten bekamen zunächst keine medikamentöse oder chirurgische Therapie. Im weiteren Verlauf wurden 7 Patientinnen und Patienten medikamentös umgestellt und 2 erhielten einen Shunt. Eine Gewichtsabnahme gelang 2 Patientinnen. Bei 11 Patientinnen und Patienten wurde im Verlauf erneut – ggfs. auch mehrfach – ein Liquorablass durchgeführt.

Schlussfolgerungen: Insgesamt zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten der Kohorte im Verlauf unter laufender Therapie – ggfs. auch durch Therapieumstellung – eine stabile Krankheitsentwicklung, sofern sie eine gute Compliance zeigten. Auffällig war, dass nur 2 Patientinnen eine Gewichtsabnahme gelang, was die Frage aufwirft, wie man diese wichtige Therapiekomponente besser umsetzen könnte.



Carotis-Sinus-Cavernosus-Fistel als Differenzialdiagnose einer Konjunktivitis

Johannes Keller^{1,1}, Eleftherios Chatzimichail², Kornelia Kreiser³, Katharina Althaus¹

¹Neurologie Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ²Augenheilkunde Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ³Neuroradiologie Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Als Carotis-Sinus-Cavernosus-Fistel bezeichnet man eine erworbene arteriovenöse Fistel zwischen den Arteriae Carotis interna/externa und dem Sinus cavernosus. Diese können als direkte high-flow oder indirekte low-flow Fisteln auftreten. Sie werden häufig durch Hyperämie des Auges, Exophthalmus, Augenmuskelparesen, Diplopie oder auch Tinnitus symptomatisch.

Fallbericht: Ein 61-jähriger Patient hatte sich bei einer chronischen Sigmadivertikulitis in stationärer viszeralchirurgischer Behandlung befunden, als akut eine schmerzhafte Rötung des linken Auges eingetreten war. Es zeigten sich eine schmerzhafte Chemosis sowie eine CRP-Erhöhung, sodass beim Verdacht auf eine bakterielle Konjunktivitis über mehrere Tage eine Lokalthherapie mit antibiotischen Augentropfen erfolgte.

Bei Progress erfolgte eine augenärztliche Verlegung und ein neurologisches Konsil. Hier zeigte sich zusätzlich ein Exophthalmus, eine Ptosis und eine Augenmuskelparese. Ein konsekutiv durchgeführtes MRT mit der Frage nach einem retrobulbären Prozess ergab dann den Verdacht auf eine Carotis-Sinus-Cavernosus-Fistel.

In der daraufhin durchgeführten diagnostisch-therapeutischen DSA zeigte sich eine indirekte Carotis-Sinus-Cavernosus-Fistel (Barrow-Typ B) mit Shunt aus kleinsten meningealen Ästen des linken Carotissiphon in den Sinus Cavernosus und retrogradem Fluss in die linke Vena ophthalmica. Da der transvenöse Zugang über den Sinus petrosus nicht gelang erfolgte eine Sondierung der linken Vena facialis und Vena ophthalmica zur Coil-Embolisation mit insgesamt 26 Coils.

Im Abschluss zeigte sich nur noch ein diskreter Shunt in den dorsalen Sinus cavernosus mit Abfluss in den Sinus petrosus, jedoch ohne erkennbaren retrograden Fluss in die Vena ophthalmica. Im Verlauf zeigte sich bereits am Tag nach der Embolisation ein deutlicher Rückgang der Schwellung, sodass das Auge bereits wenige Millimeter aktiv geöffnet werden konnte. Am 13. postinterventionellen Tag erfolgte die stationäre Wiederaufnahme des Patienten, nachdem es zu einer erneuten Beschwerdezunahme gekommen war. In einer erneuten DSA zeigte sich kein Hinweis auf ein Rezidiv. Unter einer antiinflammatorischen Therapie mit 20 mg Prednisolon über 5 Tage mit anschließendem Ausschleichschema kam es zu einer raschen Regredienz der Symptome.

Diskussion: Während direkte Carotis-Sinus-Cavernosus-Fisteln in Zusammenhang mit Traumata und Aneurysmarupturen stehen werden bei indirekten Fisteln spontane, postinfektiöse und postthrombotische Genesen diskutiert. (W. J. van Rooij et al. 2006), (T. Robert et al. 2017). Die vielfältigen Ursachen einer Chemosis umfassen unter anderem infektiöse und allergische Erkrankungen, die endokrine Orbitopathie, sowie traumatische oder vaskulitische Pathologien (Azzam et al. 2021). Dieser Fallbericht zeigt, dass bei einer Chemosis spätestens beim Auftreten weiterer Symptome wie etwa einer Augenmuskelparese eine bildgebende Differentialdiagnostik einschließlich Gefäßdarstellung indiziert ist.

Correct or incorrect? – The success and reaction time in L1- versus FL-induced error detection

Esther Odilia Breuer¹, Ferdinand C. Binkofski², Antonello Pellicano²

¹Universität zu Köln, Kompetenzzentrum Schreiben, Köln, Deutschland; ²RWTH Aachen, Lehr- und Forschungsgebiet Klinische Kognitionsforschung, Aachen, Deutschland

Background: When learning a new language, one uses the existing language competencies of the first (L1) and formerly learned second (L2) or foreign (FL) languages for adding the new information to these existing neural networks. This way of learning leads to a large overlap of the cortical representations of different languages as well as the need for a cortical sub-cortical network which is responsible for controlling the choice of the linguistic elements of the correct language. In a former study, the authors found that most errors in written FL tests were the effect of the application of L1-rules to the FL. This might have been the effect of the implicit/procedural L1-language competencies being more easily activated than the FL-language competencies which are (also) stored in the declarative memory.

Goal: Since errors in writing might have been the effect of the high demands cognitive demands in written communication, we wanted to see whether the L1-influence is still perceptible when people are explicitly asked to evaluate the grammatical correctness of sentences in the L1 and in the FL. The sentences all had the same underlying syntactic structures but they are executed differently in the L1 and in the FL.

Questions: The concrete questions were:

- Are humans faster in deciding on the correctness of the sentences in their L1 than in the FL?
- Is the evaluation of the grammatical correctness more successful in the L1 than in the FL?
- Do grammatical correctness and language have an effect on semantic processing?

Methods: In order to see how L1 and FL rules interact and 'combat' with each other, we asked L1 German students to listen to German and English sentences and evaluate their grammatical correctness. They also needed to answer single-choice questions about the content. The sentences were played to them via headphones, and the evaluation was done on a computer keyboard.

Results: All in all, the analysis of errors and RT shows that L1 language processing works differently from FL processing: the participants were better able to evaluate the grammatical correctness as well as to answer the probe questions in their L1 (with the exception of the condition of pure probe questions), and they were faster in the successful instances in their L1 than in their FL.

Conclusion: The results in RT denote that successful evaluation processes work differently in the L1 and in the FL. The higher cognitive demands of FL-processing lead to higher reaction times. At the same time, the higher impact of changes in material (correctness as well as pure/ mixed presentation) on L1-RT indicates that the participants are more flexible in applying cognitive resources in their first language, which makes them more susceptible to the environment when having to make decisions in an area in which they cannot rely on their declarative memory. Still, the implicit procedural knowledge and the broader network in the L1 made the participants react faster than in the FL where the participants rather relied on their declarative memory.



Eine wissenschaftliche Annäherung zu Umsetzung und Wirksamkeit von Tele-Funktionstraining für Menschen mit Multiple Sklerose

Anne-Marie Gemmerich¹, Simone Morvilius¹, Stephanie Woschek², Nadine Scholl², Charlotte Klump², Patric Schubert¹, Christian Haas¹

¹Institut für komplexe Systemforschung, Hochschule Fresenius, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Landesverband Hessen e. V., Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: 2019 wurde die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) als Leistungserbringer für „Funktionstraining“ (FT) anerkannt. FT ist ein Bewegungstrainingsprogramm, das wöchentlich stattfindet und von qualifizierten Funktionstrainern und Funktionstrainerinnen geleitet wird. Es wird von Ärzten und Ärztinnen verordnet und ist Teil der ambulanten medizinischen Rehabilitation. Das Projekt zur Implementierung von FT wird von der Gemeinnützige Hertie-Stiftung unterstützt und von der Hochschule Fresenius wissenschaftlich begleitet. Die ersten Funktionstrainingsgruppen starteten im Oktober 2019 und mussten mit Ausbruch der COVID-19-Pandemie ausgesetzt werden. Das Konzept zum Tele-Funktionstraining (Tele-FT) für Personen mit Multipler Sklerose (PmMS) wurde daraufhin entwickelt. In der vorliegenden Untersuchung wird das Tele-FT mittels Online-Befragung der Teilnehmenden nach einem Jahr Tele-FT analysiert. **Ziele:** Ziel der Befragung ist die Prüfung der Umsetzbarkeit und Machbarkeit des Tele-FT, sowie die Identifikation von Vor- und Nachteilen der virtuellen Umsetzung von FT aus Sicht der Teilnehmenden.

Fragestellung: Mit dieser Befragung nähern wir uns der Frage, wer am Tele-FT teilnimmt und ob es möglich ist mit einem digitalen Instrument PmMS effektiv und nachhaltig im wöchentlichen Training zu unterstützen sowie vergleichbare Effekte von regelmäßigem sportlichem Training - wie aus dem Präsenztraining bekannt - zu erzielen.

Methoden: Über einen Online-Fragebogen wurden Merkmalsausprägungen der Stichprobe (n=103) und Daten zu den Erfahrungen der Teilnehmenden mit Tele-FT erhoben. Inbegriffen waren u. a. die Benutzerfreundlichkeit sowie Qualitätsaspekte von Tele-FT. Wenn vorhanden, konnten Teilnehmende ihre Erfahrungen aus dem Tele-FT und FT in Präsenz vergleichen. Gesundheitsaspekte, Selbstwirksamkeit und Fatigue wurden mittels standardisierter Fragebögen erhoben und in die Online-Befragung integriert. In die Befragung eingeschlossen wurden alle PmMS, die mindestens drei Monate lang am Tele-FT teilnahmen.

Ergebnisse: Die analysierte Stichprobe (n=78 nach reihenweisem Ausschluss; männlich=7, weiblich=71, divers=0) war 53,4 ±8,1 Jahre alt und hatte eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 18±8,7 Jahren. Sie wies mit 2,25 ±0,67 im ASKU auffallend niedrige Werte der Selbstwirksamkeitserwartung im Vergleich zu Referenzwerten auf. Die Vorteile von Tele-FT waren Unabhängigkeit von Mobilität und Infrastruktur, Flexibilität, Vereinbarkeit von Beruf und Familie, Gruppengefühl in Zeiten sozialer Distanzierung und eine Steigerung der Lebensqualität. Als Nachteile wurden vor allem technische Probleme und fehlende soziale Kontakte genannt. 35 % (n=27) der Teilnehmenden wiesen jeweils Erfahrungen im Tele-FT sowie im Präsenztraining auf. 44 % (n=12) dieser Stichprobe bevorzugten Tele-FT, 33 % (n=9) bevorzugten das Präsenztraining und 22 % (n=6) bewerteten beide Konzepte als gleichwertig. 95 % (n=74) der Teilnehmenden beurteilten den Anmeldeprozess als unproblematisch, 98 % (n=77) hatten alle technischen Teilnahmevoraussetzungen zur Verfügung. 93 % (n=73) gaben an, durch angepasste Inhaltsgestaltung und adäquate Intensität dem Training problemlos folgen zu können. Die Trainingsanpassung war laut 89 % (n=70) der Teilnehmenden zu jeder Zeit individuell durch die Trainingsleitung möglich.

Schlussfolgerungen: Ein verzerrender Einfluss der Pandemiesituation auf die Daten ist nicht von der Hand zu weisen. Die Einführung von Tele-FT kam überraschend, war jedoch ein wichtiger Schritt, um Menschen mit Behinderung die Teilhabe an Gesundheitsversorgung während der COVID-19-Pandemie zu ermöglichen. Die bisherigen Auswertungen und Erfahrungen weisen darauf hin, dass in der Online-Umsetzung von FT für Menschen mit neurologischer Symptomatik Potential über pandemische Zeiten hinaus besteht. Tele-FT sollte für die zukünftige medizinische Rehabilitation neben dem Präsenztraining ermöglicht bleiben und weiterentwickelt werden, um die Teilhabe an Maßnahmen der Gesundheitsversorgung zu erhöhen.

Myositiden in Deutschland – epidemiologische Einblicke aus den vergangenen 15 Jahren

Marc Pawlitzki¹, Laura Acar², Lars Masannek¹, Liesa Regner-Nelke¹, Christopher Nelke¹, Helmut Lhoest², Ursula Marschall², Jens Schmidt³, Sven Meuth¹, Tobias Ruck¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Barmer, Wuppertal, Deutschland;

³Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Rüdersdorf, Deutschland

Hintergrund: Die medizinische Versorgung von Patienten und Patientinnen mit Myositiden stellt weiterhin eine hohe Herausforderung im klinischen Alltag dar, da die Diagnostik und Therapie komplex sind und nur wenige systematische Analysen aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen vorliegen.

Ziele: Ziel dieses Projektes war es daher erstmals einen Gesamtüberblick über die Versorgungssituation von Myositis-Patienten und -Patientinnen in Deutschland zu erhalten und epidemiologische Entwicklungen der letzten Jahre abzubilden.

Methoden: In Zusammenarbeit mit der BARMER Ersatzkasse wurden retrospektiv die ambulanten und stationären Versichertendaten von durchschnittlich ca. 8,7 Millionen Versicherten zwischen Januar 2005 und Dezember 2019 anhand der ICD-10-Codes für Myositiden analysiert. Darüber hinaus erfolgte eine Vergleichsanalyse zwischen Myositis-Patienten und -Patientinnen und einer altersangepassten Vergleichsgruppe aus der sonstigen Versichertenpopulationen der BARMER.

Ergebnisse: 45.800 BARMER-Versicherte erhielten im Beobachtungszeitraum die Diagnose einer Myositis, wobei die Prävalenzen über die Jahre relativ stabil waren. Hinsichtlich der Komorbiditäten fiel eine deutlich höhere Rate an kardiovaskulären Erkrankungen sowie auch an Neoplasien im Vergleich zur sonstigen Versichertenpopulation auf. Darüber hinaus leiden Myositis-Patienten und -Patientinnen häufiger an psychiatrischen Erkrankungen, wie Depressionen und somatoformen Störungen. Der ICD-10 Katalog enthält nur eine spezifische Kodierung von Dermatomyositis und Polymyositis als Unterformen der idiopathischen inflammatorischen Myopathien.

Schlussfolgerungen: Die aktuellen Daten liefern eine umfassende epidemiologische Analyse über Myositiden in Deutschland, wobei insbesondere die Multimorbidität von Myositis-Patienten und -Patientinnen deutlich wird. Dies wiederum unterstreicht die Notwendigkeit einer multidisziplinären Behandlung. Gleichzeitig erlauben die aktuell weiterhin verwendeten ICD-10-Codes keine spezifischen Untersuchungen von Subtypen der Myositis. Die kommende ICD-11-Kodierung könnte zukünftige Analysen dahingehend verbessern.



119

Geschlechter-spezifische Unterschiede bei Patienten und Patientinnen mit transienter globaler Amnesie (TGA)

Anne Beyer¹, Anja Friedrich², Frédéric Zuhorn¹, Randolf Klingebiel³, Friedrich Wörmann⁴, Sabine Oertelt-Prigione⁵, Wolf-Rüdiger Schäbitz¹, Andreas Rogalewski¹

¹Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Universitätsklinik für Neurologie, Bielefeld, Deutschland; ²Universität Bielefeld, Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft, Bielefeld, Deutschland; ³Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Bielefeld, Deutschland; ⁴Krankenhaus Mara, Klinik für Epileptologie, Bielefeld, Deutschland; ⁵Universität Bielefeld, AG 10 Geschlechtersensible Medizin, Medizinische Fakultät OWL, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund: Die transiente globale Amnesie (TGA) ist definiert als akute Gedächtnisstörung unklarer Ätiologie für einen Zeitraum von weniger als 24 Stunden. Im Vordergrund steht eine antero- und retrograde Amnesie ohne fokal-neurologische Auffälligkeiten. Es gibt zahlreiche Untersuchungen zur Fragestellung möglicher Einflussfaktoren beim Auftreten und einem Rezidiv einer TGA. Geschlechter-spezifische Unterschiede wurden bislang nur wenig adressiert. Beobachtete psychologische, neuroanatomische und hormonelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern im episodischen Gedächtnis legen Geschlechter-spezifische Unterschiede bei Gedächtnisstörungen wie der TGA nahe.

Ziele: Evaluation möglicher Geschlechter-spezifischer Unterschiede bei TGA-Patienten und -Patientinnen in Bezug auf das kardiovaskuläre Risikoprofil, Rezidivrate und Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde.

Methoden: 372 hospitalisierte TGA-Patienten und -Patientinnen zwischen 01/2011 und 10/2021 wurden retrospektiv auf Geschlechterunterschiede des kardiovaskulären Risikoprofils, Rezidivrate und Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunden untersucht.

Ergebnisse: Frauen waren in unserer Stichprobe überrepräsentiert (61,8 %), wobei die altersadjustierten Prävalenzraten sich nicht zwischen den Geschlechtern unterschieden. Die Stichprobe zeigte eine leichte Überrepräsentation von Frauen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in der Alterskategorie 65-74 ($\chi^2=10,6$, $p<0,02$) (Abbildung 1).

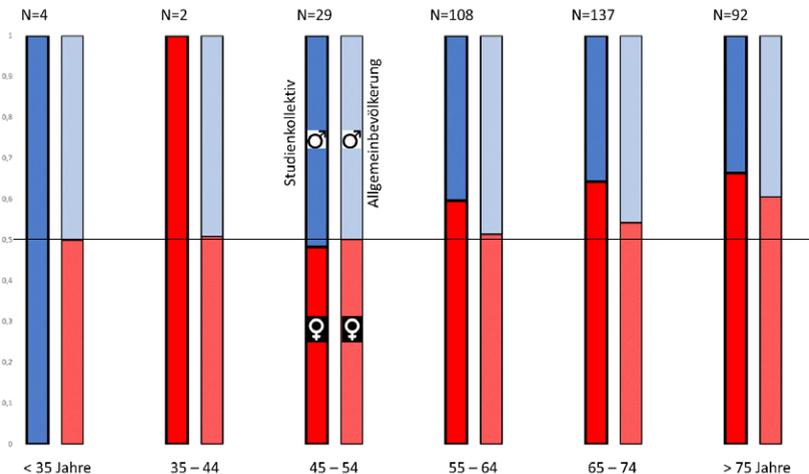


Abbildung 1: Balkendiagramm der relativen Geschlechterverteilung (y-Achse) in verschiedenen Altersgruppen (x-Achse). Jeweils links Studienpopulation, rechts Allgemeinbevölkerung.

Weibliche TGA-Patienten und -Patientinnen hatten bei der Aufnahme signifikant höhere systolische Blutdruckwerte ($173,2 \pm 23,4$ mm Hg versus $165,8 \pm 22,0$ mm Hg, $p=0,007$). Im Einklang mit den erwarteten und bereits früher berichteten Geschlechterunterschieden wurden darüber hinaus höhere Serumcholesterinwerte ($221,6 \pm 40,7$ mg/dl versus $207,6 \pm 45,5$ mg/dl; $p=0,005$) und höhere Werte des C-reaktiven Proteins ($2,8 \pm 6,4$ mg/l versus $1,7 \pm 1,8$ mg/l; $p<0,05$) festgestellt (Abbildung 2).

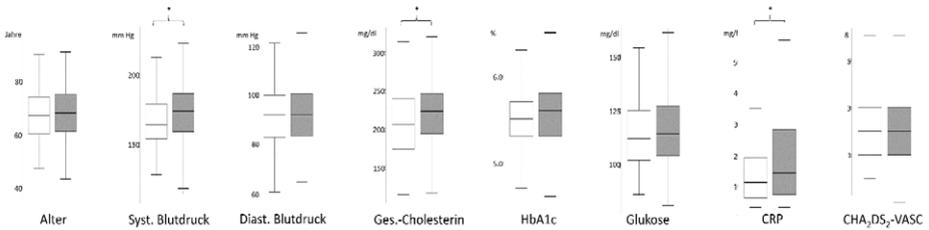


Abbildung 2: Parameter des kardiovaskulären Risikoprofils bei Aufnahme (Frauen grau, Männer weiß).

Frauen zeigten einen höheren Schweregrad der zerebralen Mikroangiopathie gemessen anhand der Einteilung nach Fazekas als männliche TGA-Patienten und -Patientinnen (Mann-Whitney $U=14.147,500$, $z=2,338$, $p=0,019$; Effektgröße nach Cohen 0,22) (Abbildung 3).

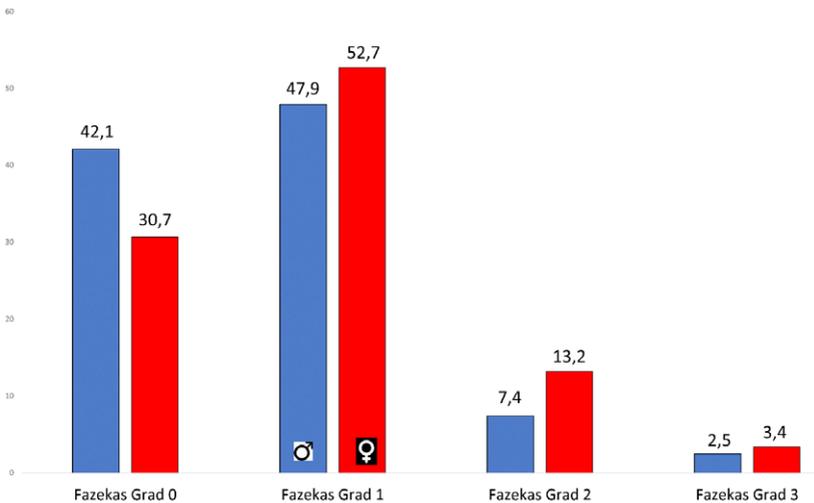


Abbildung 3: Ausmaß der zerebralen Mikroangiopathie gemessen anhand der Einteilung nach Fazekas.

Es bestanden keine Geschlechter-spezifischen Unterschiede in der TGA-Rezidivrate und in der Häufigkeit oder Lateralisierung der nachgewiesenen punktförmigen hippocampalen DWI-Läsionen im MRT.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen Geschlechter-spezifische Unterschiede bei TGA-Patienten und -Patientinnen. Der höhere Blutdruck bei der Aufnahme von weiblichen TGA-Patientinnen unterstützt die Theorie der Blutdruckdysregulation als Krankheitsauslöser. Unterschiedliche auslösende Ereignisse bei weiblichen und männlichen Patienten und



Patientinnen könnten zu Unterschieden in der Schwere und Dauer der Blutdruckanomalien führen, was möglicherweise die höhere Inzidenz bei weiblichen Patientinnen erklärt. Bei Frauen ist häufiger psychischer Stress als Auslöser einer TGA nachweisbar, was zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie des sympathischen Nebennierenrindensystems mit Freisetzung von Katecholaminen führt. Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die hypothalamische Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Faktors, hypophysäre Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon und Cortisol führt zu einer über Stunden anhaltenden Blutdruckerhöhung.

Bei Männern steht im Gegensatz dazu häufiger körperliche Aktivität mit nachfolgendem kurzfristigen Anstieg des Blutdrucks und einer Normalisierung innerhalb von Minuten nach Ende der Aktivität im Vordergrund. Dieses pathophysiologische Verständnis und nachgewiesene Geschlechter-spezifische Unterschiede bei auslösenden Ereignissen vor einer TGA könnten erklären, warum Frauen bei der Aufnahme höhere Blutdruckwerte aufweisen als Männer. Die unterschiedliche Dauer der hypertensiven Entgleisungen könnte darüber hinaus eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Ausmaß der zerebralen Mikroangiopathie sein. Hier sind weitere Studien allerdings erforderlich.

139

Das globale Ungleichgewicht in der neurologischen Forschung: eine systematische Analyse der klinischen Studien zwischen 2017 und 2021

Melanie Korsen¹, Christopher Nelke¹, Alice Willison¹, Leoni Rolfes¹, Marc Pawlitzki¹, Liesa Regner-Nelke¹, Lars Masannek¹, Saskia Räuber¹, Christina B. Schroeter¹, Tjalf Ziemssen², Nico Melzer¹, Tobias Ruck¹, Sven Meuth¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Carl Gustav Carus Universität Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Klinische Studien bilden die Grundlage für medizinische Entscheidungen. Die Verallgemeinerung von Studienergebnissen erfordert die repräsentative Abbildung der entsprechenden Gruppen von Patienten und Patientinnen weltweit. Es fehlen jedoch Kenntnisse über die Verteilung klinischer Studien auf dem neurowissenschaftlichen Feld in Ländern mit hohem Einkommen (HIC) und in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (LMIC).

Ziele: Ziel dieses Projektes war es daher, die globale neurowissenschaftliche Studienlandschaft zu analysieren und zukünftige Herausforderungen der Globalisierung im Bereich der klinischen Forschung zu diskutieren.

Methoden: Die Daten wurden durch die Suche in den folgenden Datenbanken zwischen 2017 und 2021 gewonnen: ClinicalTrials.gov, EudraCT, JAPIC. Die Kontinente Süd- und Mittelamerika, Afrika und Asien wurden als LMIC definiert. Nordamerika, Europa und Australien wurden als HIC betrachtet. Durch eine deskriptive statistische Analyse wurden Unterschiede zwischen HIC und LMIC detektiert.

Ergebnisse: 26 208 interventionelle Studien mit insgesamt 3 197 626 Patienten und Patientinnen und 7798 nicht-interventionelle Studien und Registern von Patienten und Patientinnen mit insgesamt 75.581.848 Patienten und Patientinnen wurden identifiziert. Eine überproportionale Anzahl von interventionellen und klinischen Beobachtungsstudien für neurowissenschaftliche Indikationen finden in den HIC statt.

Phase-I-Studien werden überwiegend in Nordamerika durchgeführt, während Studien der Phasen II und III sowie Beobachtungsstudien hauptsächlich in Europa und Nordamerika durchgeführt wurden. Interventionelle Studien nahmen in den LMIC im Vergleich zu den HIC weiter zu, während bei den nicht-interventionellen Studien kein eindeutiger Trend erkennbar war. Die Zahl der neurowissenschaftlichen Studien korrelierte mit den Pro-Kopf-Ausgaben für das Gesundheitswesen.

Schlussfolgerungen: Strukturelle Veränderungen sind erforderlich um das enorme Ungleichgewicht in der neurowissenschaftlichen Forschung zu verringern und das Potenzial der klinischen Forschung in LMIC zu fördern.

Hypothalamus-Morphologie bei idiopathischer intrakranieller Hypertonie

Rebecca Kassubek¹, David Weinstock¹, Anna Behler¹, Hans-Peter Müller¹, Jan Kassubek¹, Albert Christian Ludolph¹
¹Universitätsklinik, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die idiopathische intrakranielle Hypertonie (IIH), die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck, Kopfschmerzen und Papillenödem mit dem Risiko eines permanenten Visusverlustes einhergeht, führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und Patientinnen. Die Erkrankung ist stark mit Übergewicht assoziiert und betrifft vornehmlich junge, adipöse Frauen im gebärfähigen Alter. Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist weitgehend unverstanden.

Ziele: Die Studie soll einen Beitrag für ein besseres Verständnis der Assoziation zwischen IIH und Adipositas beziehungsweise metabolischen Faktoren leisten.

Fragestellung: Zeigen sich bei Patienten mit IIH, basierend auf der Assoziation zwischen Übergewicht und hormonellen Dysbalancen, hypothalamische Volumenveränderungen?

Methoden: *In vivo* Quantifizierung des anterioren und posterioren Hypothalamusvolumens aus hochauflösenden T1-gewichteten MRT Daten von 33 Patienten und Patientinnen mit IIH und 40 gematchten gesunden Kontrollen.

Ergebnisse: Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der gesamten Hypothalamusvolumina zwischen IIH Patienten und Patientinnen und gesunden Kontrollen, allerdings eine signifikant unterschiedliche Hypothalamusmorphologie mit geringerem Volumen des anterioren Hypothalamus (-11 %, verglichen mit gesunden Kontrollen, $p < 0.005$) und einem höheren Volumen des posterioren Hypothalamusanteils von etwa 24 % ($p < 0.00001$).

Schlussfolgerungen: In dieser Pilotstudie zeigen sich in volumetrischen Analysen morphologische Veränderungen des Hypothalamus, die auf eine Beteiligung des Hypothalamus in der Pathologie des IIH-Adipositas-Komplexes hindeuten.

Reduced olfactory bulb volume accompanies smelling dysfunction in COVID-19

Marvin Petersen¹, Benjamin Becker², Max Schell¹, Carola Mayer¹, Felix Nägele¹, Elina Petersen³, Raphael Twerenbold³, Christian Gerloff¹, Christian Betz², Götz Thomalla¹, Anna S. Hoffmann², Bastian Cheng¹

¹Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, Hamburg, Deutschland; ³Population Health Research Department, University Heart and Vascular Center, Hamburg, Deutschland

Background and aims: Olfactory dysfunction is a common symptom of coronavirus disease 2019 (COVID-19) which is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Despite its prevalence, the virus-related pathophysiology of olfactory dysfunction in COVID-19 remains unclear. To address the hypothesis that olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 infection is associated to structural changes in the olfactory bulb, we performed a magnetic resonance imaging (MRI)-based volumetric analysis of the olfactory bulbs in a sample of mildly affected SARS-CoV-2 patients.

Methods: Data of participants from the Hamburg City Health Study COVID Programme (n=236) were analysed. COVID-19 patients were included if they met two criteria: a laboratory-confirmed positive polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2; (2) age between 45 and 74 years at the time of inclusion. Upon recruitment, patients underwent MR imaging, assessment of cognitive function (Trail-Making-Test, Word List Recall), depressive symptoms (PHQ-9) and quality of life (EQ5D) and a structured questionnaire about COVID-19-related symptoms.



Olfactory bulb volumes were quantified leveraging a deep learning-based fully-automated quantification approach based on high-resolution T2w MRI (figure 1 shows exemplary segmentations). Olfactory bulb volumes and clinical measures were statistically compared between COVID-19 patients with smelling impairment and those without using an ANCOVA with age, sex at birth and smoking behaviour as covariates.

The continuous associations of olfactory bulb volumes and clinical measures as well as the time from positive PCR to MRI were assessed with Spearman correlation.

Results: 74 participants reported smelling impairment during their acute infection, whereas 69 reported to be free of smelling-related symptoms. These groups were well matched regarding age, sex, smoking behaviour and considered for further analysis.

Only in smelling impaired patients the olfactory bulb volume was positively correlated with the time from positive PCR to MRI ($r_{sp}^{T_{sp}}=0.385$, $p<0.005$; figure 2a and b). COVID-19 patients with smelling impairment showed significantly lower olfactory bulb volumes if participants were considered in which the MRI was acquired within 1 year after the positive PCR test (figure 2c and d).

Performance in the Trail-Making-Test, Word List Recall-Test and PHQ9- and EQ5D-scores were not different between groups and were not significantly correlated with the olfactory bulb volume (table 1, figure 3).

Conclusion: In our cohort of mainly non-hospitalized COVID-19 patients, smelling dysfunction was associated with reduced olfactory bulb volumes. However, a connection between olfactory bulb volumes and potential clinical markers of COVID-19 could not be established.

Our findings support the notion of olfactory bulb volume reductions being the structural substrate of smelling dysfunction in COVID-19.

| | Mean smelling normal | Mean smelling impaired | Statistic | p-Value |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|---------|
| | n=69 | n=74 | | |
| Age, years (std) | 55 (7) | 54.51 (6) | t=0.435 | 0.665 |
| Females, % | 42.02 | 54.05 | $\chi^2=1.614$ | 0.203 |
| Ever smoked, % | 53.52 | 50 | $\chi^2=0.071$ | 0.79 |
| Time PCR to MRI, days (std) | 317.89 (97) | 300.70 (106) | RBC=-0.07 | 0.47 |
| TMT-B, seconds (std) | 72.39 (27) | 65.69 (20) | RBC=-0.133 | 0.195 |
| Word list recall, score (std) | 8.44 (1.40) | 8.65 (1.54) | RBC=0.117 | 0.236 |
| PHQ9, score (std) | 4.38 (3.89) | 4.61 (4.24) | RBC=0.007 | 0.964 |
| EQ5D, score (std) | 77.95 (18) | 76.43 (17) | RBC=-0.072 | 0.478 |

Table 1

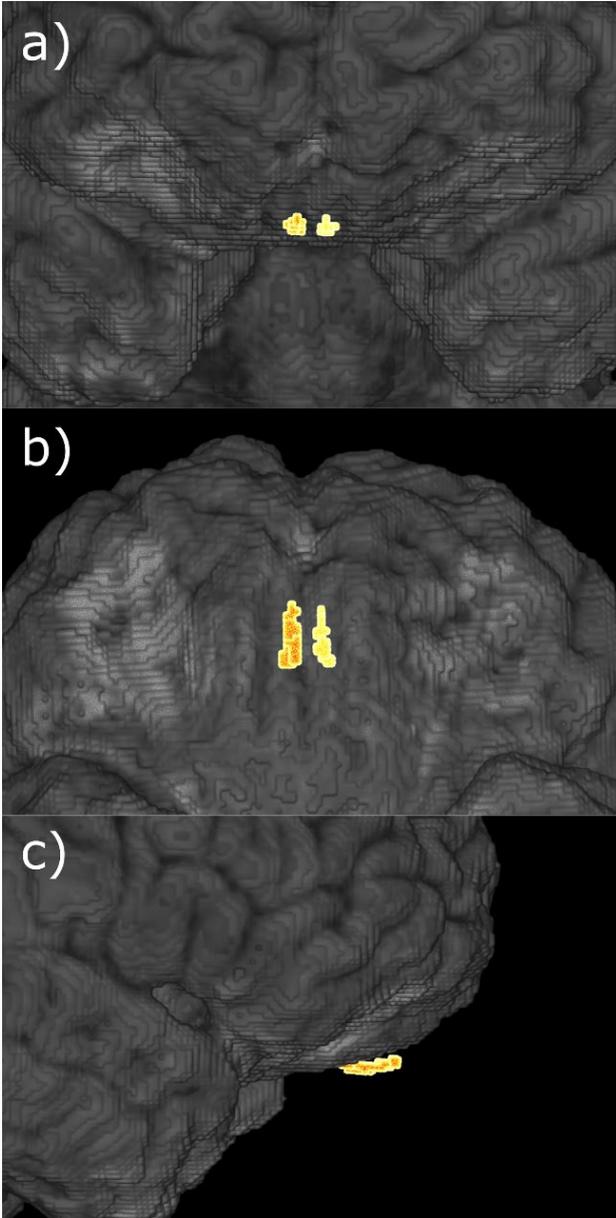


Figure 1.

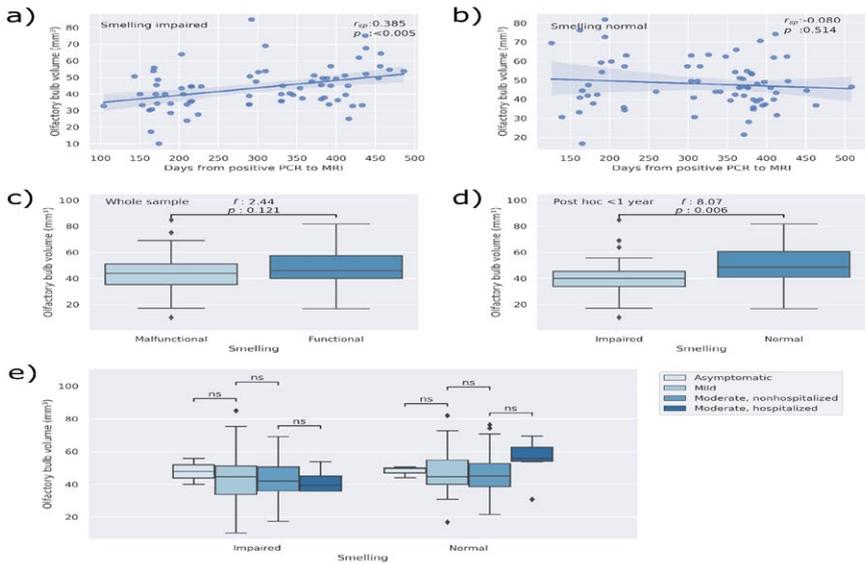


Figure 2.

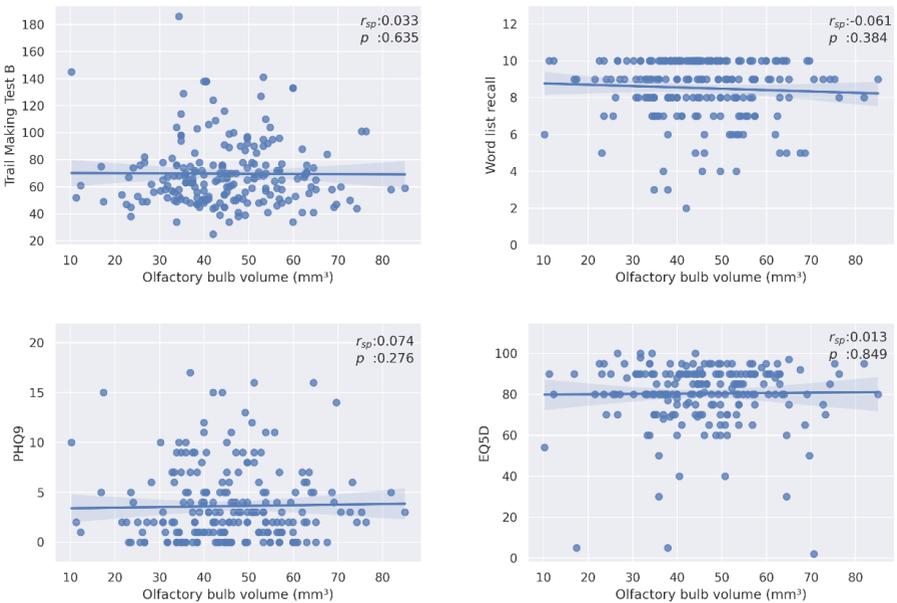


Figure 3.

Vorläufige Ergebnisse der 14. Erhebung zur Struktur der neurologischen Kliniken der Akutversorgung in Deutschland

Michael Schroeter¹, Frank J. Erbguth², Gereon R. Fink¹, Reinhard Kiefer³, Tobias Neumann-Haefelin⁴, Christoph Redecker⁵, Helga Reese⁶, Matthias Schilling⁷, Helmuth Steinmetz⁸

¹Universität zu Köln und Uniklinik Köln, Neurologische Klinik und Poliklinik, Köln, Deutschland; ²Nürnberg, Neurologische Klinik, Nürnberg, Deutschland; ³AGAPLESION DIAKONIEKLINIKUM ROTENBURG, Neurologische Klinik, Rotenburg, Deutschland; ⁴Klinikum Fulda, Neurologische Klinik, Fulda, Deutschland; ⁵Klinikum Lippe, Neurologische Klinik, Detmold, Deutschland; ⁶LVR Klinik Bonn, Neurologische Klinik, Bonn, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Frankfurt, Neurologische Klinik, Frankfurt, Deutschland

Hintergrund: Die DGN führt alle zwei Jahre eine Strukturhebung neurologischer Akutkliniken in Deutschland durch. Anhaltzahlen hieraus erleichtern strategische Entscheidungen und bieten Argumentationshilfen gegenüber der Krankenhausverwaltung.

Ziele: Die letzte Erhebung über das Jahr 2019 hatte noch den Zustand vor Ausbruch der Corona-Pandemie beschrieben. Im Vergleich hierzu waren aus der aktuellen Umfrage wertvolle Informationen zu den Auswirkungen der Pandemie auf die neurologische Versorgungslandschaft zu erwarten.

Fragestellung: Die DGN hat sich deshalb entschlossen, die Umfrage fortzuführen und den Fragebogen in leicht modifizierter Form zum Bezugsjahr 2021 ausgesandt.

Methoden: Die Umfrage erfolgte mit Aussendung eines papiergebundenen Fragebogens im April 2022, mit wiederholten Erinnerungen. Es werden Rücksendungen bis 30.09.2022 berücksichtigt.

Ergebnisse: Schwerpunkte der aktuellen Umfrage sind die Auswirkungen der Pandemie auf die neurologische Versorgungslandschaft, Die weitere Entwicklung der Möglichkeiten zur Thrombektomie in Deutschland, die Personalsituation der Kliniken, und ergänzende Informationen zur bereits von der DGN erfolgten Umfrage zum Ablauf und Ergebnis der ersten Strukturprüfungen des MD.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse aus der Umfrage werden erneut als datenbasierte Grundlage und für strategische Entscheidungen Neurologischer Kliniken in Deutschland dienen. Insbesondere werden Hinweise erwartet, in welchen Problemfeldern Auswirkungen der Pandemie mit höchster Priorität adressiert werden sollten.



370

Solriamfetol real world experience study (SURWEY): Sicherheit und Wirksamkeit im praktischen Einsatz bei Patienten mit Narkolepsie aus Deutschland

Ulf Kallweit¹, Yaroslav Winter², Sylvia Kotterba³, Heike Benes⁴, Lothar Burghaus⁵, Andreas Koch⁶, Daniela Girfoglio⁷, Melinda Setanoians⁷, Geert Mayer⁸

¹University Witten/Herdecke, Center for Biomedical Education and Research, Witten, Deutschland; ²Johannes Gutenberg-University, Mainz Comprehensive Epilepsy and Sleep Medicine Center, Department of Neurology, Mainz, Deutschland;

³Klinikum Leer gGmbH, Lower Saxony, Deutschland; ⁴Somni bene GmbH Institut für Medizinische Forschung and

Schlafmedizin Schwerin GmbH, Schwerin, Deutschland; ⁵Heilig Geist-Hospital, Department of Neurology, Cologne,

Deutschland; ⁶Jazz Pharmaceuticals, Munich, Deutschland; ⁷Jazz Pharmaceuticals, Oxford, United Kingdom; ⁸Germany and Philipps University Marburg, Hephata Klinik, Schwalmstadt, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Solriamfetol (Sunosi™) ist ein Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der in der EU und den USA zur Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) bei Narkolepsie (75–150 mg/Tag) und im Zusammenhang mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) (37,5–150 mg/Tag) zugelassen ist. Solriamfetol wurde bisher in klinischen Studien untersucht; Forschungsergebnisse aus der Praxis liegen nur begrenzt vor. Diese „Real-World“-Studie stellt die Ergebnisse für Patienten mit Narkolepsie nach Beginn der Behandlung mit Solriamfetol vor.

Methoden: SURWEY ist eine fortlaufende retrospektive Chart-Review-Studie, die von Schlafmedizinern in Deutschland, Frankreich und Italien durchgeführt wird. Die Ärzte stellten Daten aus den Patientenakten von jeweils ca. 10 Narkolepsiepatienten zur Verfügung. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit narkolepsiebedingter EDS, die nach Erreichen einer stabilen Solriamfetol-Dosierung eine ≥ 6 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten. Die Patienten wurden in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt: „Wechselbehandlung“ (Wechsel von einer bestehenden EDS-Medikation), „Zusatzbehandlung“ (Zusatz von Solriamfetol zur bestehenden Medikation) oder „Neubehandlung“ (keine vorherige EDS-Medikation). Der Score der Epworth Sleepiness Scale (ESS), der klinische Eindruck von Patient und Arzt sowie Nebenwirkungen wurden erfasst.

Ergebnisse: Derzeit stehen Daten von 70 deutschen Narkolepsiepatienten zur Verfügung (mittleres Alter \pm SD: $36,9 \pm 13,9$ Jahre; 56 % weiblich; 57 % mit Kataplexie). Am häufigsten wurde initial die Wechselbehandlung angewendet ($n = 43$), gefolgt von der „Zusatzbehandlung“ ($n = 19$) und der Neubehandlung ($n = 8$). Die letzten Folge Termine fanden nach $15,3 \pm 7,6$; $17,1 \pm 6,3$ bzw. $16,0 \pm 5,7$ Wochen statt. Insgesamt lag der mittlere ESS-Score \pm SD bei Behandlungsbeginn mit Solriamfetol bei $17,6 \pm 3,1$ ($n = 61$) und beim Folgetermin bei $13,6 \pm 3,8$ ($n = 51$) mit einer mittleren Abnahme \pm SD von $4,3 \pm 2,9$ Punkten, was auf eine Verbesserung der EDS hindeutet. Verbesserungen des ESS-Scores (mittlere Abnahme \pm SD) wurden beobachtet bei Wechsel- ($4,1 \pm 2,9$; $n = 28$), Zusatz- ($3,7 \pm 2,6$; $n = 15$) und Neubehandlung ($6,1 \pm 3,0$; $n = 8$). Die meisten Patienten hatten den Eindruck einer leichten bis starken Verbesserung nach Behandlungsbeginn mit Solriamfetol (Arztbericht 94 %, Patientenbericht 91 %), mit ähnlichen Ergebnissen in allen Untergruppen. Die meisten Patienten (62 %) gaben eine Wirkdauer von Solriamfetol von 6 bis < 10 Stunden an; 47 % der Patienten berichteten von einem allmählichen Nachlassen der Solriamfetolwirkung am Ende des Tages und 26 % meldeten kein Nachlassen der Wirkung. Die meisten Patienten (72 %) berichteten keine Veränderung der Qualität ihres Nachschlafs. Häufige Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (9 %), Appetitverlust (6 %) und Schlaflosigkeit (6 %); es wurden keine kardiovaskulären Ereignisse berichtet.

Schlussfolgerungen: SURWEY liefert Praxisdaten mit den Ergebnissen einer Kohorte von deutschen Narkolepsiepatienten nach Behandlungsbeginn mit Solriamfetol. Die ESS-Scores verbesserten sich unter Solriamfetol in allen Untergruppen; > 90 % der Patienten und Ärzte hatten den Eindruck einer Verbesserung der EDS.

Häufige unerwünschte Nebenwirkungen stimmten mit den in klinischen Studien berichteten überein.

Danksgagungen: Diese Studie wurde von Jazz Pharmaceuticals unterstützt.

Kosten und Lebenseinschränkungen neurologischer Erkrankungen in Deutschland

Annika Andres¹, Christopher Kruse¹, Luisa Welter¹, Nikolai Mühlberger², Uwe Siebert², Richard Dodel¹

¹Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ²University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall in Tirol, Österreich

Hintergrund: Das Spektrum an neurologischen Erkrankungen ist breit und sehr vielfältig. Schätzungen der European Academy of Neurology (EAN) zufolge, litten 2019 rund 59 % der Bevölkerung Europas (WHO European Region) an neurologischen Erkrankungen. Durch die Diversität der verschiedenen Erkrankungen bietet sich eine ebenso vielseitige Studienpopulation. Insbesondere im Hinblick auf die alternde Gesellschaft Europas und die schlussfolgernde Zunahme degenerativer Krankheitsbilder, haben ökonomische Analysen höchste Aktualität. Eine Kostenanalyse ermöglicht es, die bisherige sowie zukünftige Kostenentwicklung im Gesundheitswesen in ein Verhältnis zu setzen.

Ziele: Ziel der Studie ist es, einen Überblick über die ökonomische Belastung durch neurologische Erkrankungen in dem Zeitraum von 2010-2021 zu erlangen. Im Wesentlichen handelt es sich um eine Aktualisierung und Erweiterung der Ergebnisse, von der im Jahre 2011 veröffentlichten Studie von Gustavsson, Anders, et al. „Cost of disorders of the brain in Europe 2010.“

Fragestellung: Die Studie wurde nach der Fragestellung gestaltet, welche ökonomische Belastung, welche Erkrankungen in den jeweiligen Ländern Europas fordern. Inkludiert sind Parkinson, Demenz, Schlafstörungen, Migraine, Kopfschmerzen, Hirntraumata, Meningitis, Schlaganfälle, Polyneuropathien, Neuromuskuläre Erkrankungen, Multiple Sklerose und Hirntumore.

Methoden: Die Analyse beruht auf einer systematischen Recherche von Datenbanken (z. B. PubMed, IHME, etc.) nach allen relevanten Studien, welche zwischen 2010 und 2021 veröffentlicht wurden. Die Kosten werden anhand eines vorgefassten Schemas aus den entsprechenden Arbeiten erfasst. Kosten werden für das Jahr 2020 und aus gesellschaftlicher Perspektive dargestellt.

Ergebnisse: In der Präsentation sollen die Daten für Deutschland für die oben genannten Erkrankungen im Detail dargestellt werden. Die Kosten für neurologische Erkrankungen sind hoch und variieren entsprechend den untersuchten Krankheitsbildern.

Schlussfolgerungen: In der Analyse lassen sich die Ergebnisse aus den Jahren 2010 verifizieren. Die Kosten für neurologische Erkrankungen sind hoch und bedürfen einer höheren Unterstützung für die Versorgung, und die weitere Forschung dieser Erkrankungen.



428

Ergebnisse des Montreal Cognitive Assessments bei SARS-CoV-2- positiven Personen in der POPCOV²-Studie

Henning Seifert¹, Maja Harzen¹, Alina von Etdorf¹, Hannah Heinrichs¹, Klaus Göbels², Stefan Groiss¹, Alfons Schnitzler³, Sven Meuth¹, Saskia Elben¹, Philipp Albrecht¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland;

³Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die am häufigsten berichteten allgemeinen Symptome von COVID-19 Patienten und Patientinnen sind Symptome wie z. B. Husten, Fieber und Schnupfen. Neben diesen Symptomen zeigen sich bei hospitalisierten Patienten und Patientinnen mit COVID-19 auch neurologische Symptome wie u. a. Geschmacks- und Geruchsverlust aber auch Einschränkungen der kognitiven Funktion. Ein Großteil der mit SARS-CoV-2 infizierten Menschen zeigt nur subklinische oder milde Symptome einer respiratorischen Affektion und wird nicht im Krankenhaus behandelt. Dennoch werden immer wieder auch von mild erkrankten Personen kognitive Symptome beklagt. Es ist jedoch bislang nicht ausreichend geklärt, wie häufig diese Symptome auftreten, wie sie sich entwickeln und wie sie mit neuropsychologischen Testverfahren objektiviert werden können.

Ziele: Mögliche kognitive Einschränkungen bei nicht hospitalisierten Probanden mit SARS-CoV-2-Infektion systematisch mittels neuropsychologischer Testverfahren zu erfassen und mit vergleichbaren SARS-CoV-2-negativen Probanden zu vergleichen.

Fragestellung: Lassen sich bei SARS-CoV-2-positiven Probanden, welche sich im Raum Düsseldorf in Heimquarantäne befinden, kognitive Funktionseinschränkungen über eine remote Testung des MoCA in der akuten Krankheitsphase und im Verlauf nach 4 bis 6 Wochen nachweisen?

Methoden: Die Daten wurden im Rahmen der POPCOV²-Studie der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Großraum Düsseldorf im Zeitraum 12/2020-11/2021. Die Probandenrekrutierung erfolgte über in Corona-Teststellen ausgelegte Flyer, Werbung in sozialen Medien und geschalteter Werbung in Zeitungen. Die Probanden konnten sich per E-Mail für die Studienteilnahme anmelden. Es wurden sowohl SARS-CoV-2-positive Probanden als auch SARS-CoV-2-negative Probanden als Kontrollgruppe, eingeschlossen. Die Baseline-Testung erfolgte innerhalb von 10 Tagen nach Feststellung der Infektion, die anschließende Testung 4-6 Wochen später. Die Durchführung des MoCA erfolgte über ein Videotelefonieprogramm, sodass die Probanden die Testung von zu Hause aus durchführen konnten.

Ergebnisse: SARS-CoV-2 positive Probanden wiesen in der Baseline-Testung im Durchschnitt ein MoCA-Ergebnis von 26,20($SD=2,285$) auf und zeigten in der 2.Testung eine Besserung auf einen Wert von 27,12($SD=2,246$). Probanden der negativ getesteten Kontrollgruppe hatten in der baseline-Testung einen Mittelwert von 26,50($SD=2,218$) und in der 2. Testung einen Mittelwert von 27,69($SD=1,732$) im MoCA. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der baseline-Untersuchung ($p=0,170$) und der 2.Testung ($p=0,208$). Bei den SARS-CoV-2-positiven Probanden lagen in der baseline-Untersuchung 42 % und in der 2.Testung 20,9 % unter dem klinischen cut-off-Wert des MoCA für kognitive Einschränkungen. Bei den SARS-CoV-2-negativen Probanden schnitten in der Baseline Untersuchung 28,6 % und in der 2.Testung 15,4 % der Probanden unterhalb des klinischen cut-off-Wertes ab. Die Unterschiede in der prozentualen Verteilung zwischen den beiden Gruppen sind weder in der Baseline-Testung ($p=0,096$) noch in der 2.Testung ($p=0,419$) statistisch signifikant.

Schlussfolgerungen: Es zeigen sich zwar kognitive Defizite bei manchen der SARS-CoV-2-positiven Probanden, jedoch sind diese Einschränkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Die negativen Probanden zeigen sich auch teilweise kognitiv auffällig, was möglicherweise auf einen Rekrutierungsbias hinweist. Da davon auszugehen ist, dass sich eher Menschen durch die Studie angesprochen fühlen, die sich kognitiv eingeschränkt fühlen.

Wir sehen bei den durch uns untersuchten SARS-CoV-2-positiven Probanden, mit einer leichten respiratorischen Symptomatik, keinen Anhalt auf kognitive Funktionseinschränkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Kognitive Funktionseinschränkungen bei SARS-CoV-2-positiven Personen in Heimquarantäne – Auswertung einer klinischen Studie mittels remote SDMT

Maja Harzen¹, Henning Seifert¹, Alina von Etzdorf¹, Hannah Heinrichs¹, Stefan J. Groiß¹, Klaus Göbels², Alfons Schnitzler¹, Sven G. Meuth¹, Saskia Elben¹, Philipp Albrecht¹

¹Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Gesundheitsamt, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen der sich seit Ende 2019 rapide weltweit ausbreitenden Coronavirus-Pandemie häufen sich die Feststellungen, dass neben dem respiratorischen auch das Nervensystem von der Erkrankung COVID-19 betroffen sei und dabei neben Geruchs- und Geschmacksverlust auch Symptome wie Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen hervorruft. Besonders selten steht bei bisher erfolgten Studien die Zielgruppe der Patienten mit milden Verläufen im Fokus, welche meist in Heimquarantäne die Erkrankung durchlaufen.

Ziele: Aufgrund fehlender Studienlage zu möglichen kognitiven Funktionseinschränkungen sowie sich hieraus ergebenden Langzeitfolgen ergibt sich die Notwendigkeit einer tiefergehenden Untersuchung der Sachlage, um mögliche relevante Ergebnisse für die Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie von COVID-19 nutzen zu können.

Fragestellung: Lassen sich bei SARS-CoV-2-positiven Probanden, welche sich im Raum Düsseldorf in Heimquarantäne befinden, kognitive Funktionseinschränkungen über eine remote Testung des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) in der akuten Krankheitsphase und im Verlauf nach 4 bis 6 Wochen nachweisen?

Methoden: Die verwendeten Daten wurden im Rahmen der POPCOV²-Studie (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf) ab Dezember 2020 erhoben. Die Probandenrekrutierung erfolgte im Großraum Düsseldorf über Flyer, welche auf die Studie aufmerksam machten; zum Einschluss in die Studie konnten Interessierte sich daraufhin selbstständig via E-Mail melden. Eingeschlossen wurden SARS-CoV-2-positive Personen sowie negativ getestete Vergleichsprobanden innerhalb der ersten 10 Tage nach vorliegendem PCR-Testergebnis. Die Testung erfolgte bei bestehender Heimquarantäne über Videotelefonie, wobei der SDMT durchgeführt wurde. Eine Folgetestung erfolgte 4 bis 6 Wochen nach Baselineuntersuchung.

Ergebnisse: SARS-CoV-2-positive Probanden wiesen bei Baselineuntersuchung durchschnittlich einen zSDMT-Wert von -0.84 ($SD=1.19$) auf und zeigten im Verlauf eine Besserung auf einen Wert von -0.41 ($SD=1.14$) in der Zweituntersuchung. Negativ getestete Vergleichsprobanden zeigten mittlere zSDMT-Werte von -0.7 ($SD=0.87$) bei Baselinetestung, sowie nachfolgend von -0.25 ($SD=0.92$). Somit lag im Mittel keine Gruppe zu keinem Zeitpunkt unter dem klinisch relevanten Cut-Off-Wert von -1.65 . Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Baseline- ($p=0.416$) und Zweituntersuchung ($p=0.317$). Bei Baselinetestung fanden sich 28 (27.7 %) positive und 6 (10.7 %) negative Probanden unter dem Cut-Off-Wert ($p=0.046$), in der Zweituntersuchung waren es 14 (13.9 %) positive und 3 (5.4 %) negative Probanden ($p=0.074$).

Schlussfolgerungen: Unter den untersuchten Probanden weisen in der Akutphase signifikant mehr SARS-CoV-2-positive Patienten relevante kognitive Einschränkungen mit z-Werten unterhalb des Cut-Offs auf als negativ getestete Probanden, dies ist bei Zweittestung nicht mehr zu beobachten. Beide Gruppen unterscheiden sich zudem nicht signifikant hinsichtlich ihrer Performance im SDMT zu beiden Testzeitpunkten, denn auch bei SARS-CoV-2-negativen Probanden fanden sich Einschränkungen der Kognition. Vermutbar wäre hier ein Rekrutierungsbias dahingehend, dass Personen mit subjektiv empfundenen Einschränkungen eher geneigt sind, an einer Studie zu Kognition teilzunehmen.

Die Besserung der Untersuchungsergebnisse in der Folgeuntersuchung lässt auf eine Rückläufigkeit der diskreten Kognitionseinschränkung im Rahmen des respiratorischen Infekts schließen. Zusammenfassend ergibt sich im Vergleich zu Kontrollen kein Anhalt für dauerhafte kognitive Funktionseinschränkungen bei SARS-CoV-2-positiven Patienten mit nur milder Symptomatik.



500

Abschwächung der Wirkung zerebellärer transkranieller Wechselstromstimulation auf zerebellär-neokortikale motorische Netzwerke durch motorische Aktivierung

Christina Bolte¹, Rebecca Herzog^{1,2}, Kathinka von Möller¹, Julius Verrel¹, Elinor Tzivi³, Alexander Münchau¹, Tobias Bäumer¹, Anne Weißbach^{1,4}

¹Institut für Systemische Motorikforschung, Lübeck, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; ³Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁴Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Das Zerebellum ist über verschiedene zerebro-zerebelläre Verbindungen mit vielen Regionen im Großhirn verknüpft und leistet einen wichtigen Beitrag zu motorischen und nicht-motorischen Hirnfunktionen. Dies wird durch cerebelläre Beteiligung an diversen neurologischen und neuropsychiatrischen Störungen unterstrichen. Die Modulation von Exzitabilität und Konnektivität des Zerebellums ist damit von großem Interesse. Eine Methode der Neuromodulation ist die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS), bei der oszillierende elektrische Ströme auf die Kopfhaut appliziert werden. Für 50Hz tACS des Zerebellums konnte in Vorstudien die Induktion cerebellärer Plastizität gezeigt werden, der Einfluss einer motorischen Aktivierung während der Stimulation ist jedoch noch unklar.

Fragestellung: Kann cerebelläre 50Hz tACS Plastizität im Zerebellum induzieren? Ist dieser Effekt durch motorische Aktivierung während der Stimulation zu beeinflussen und welche Netzwerke sind involviert?

Methoden: Es wurden vier Interventionen verglichen: 1. 20 Minuten tACS (tACS_{long}) in Ruhe, 2. tACS_{long} während motorischer Aktivierung, 3. 40 Sekunden tACS (tACS_{short}) in Ruhe, 4. tACS_{short} während motorischer Aktivierung, und deren anhaltende Auswirkungen auf cerebellär-neokortikale motorische Netzwerke evaluiert. Zur motorischen Aktivierung während der Elektrostimulation wurde eine Serial Reaction Time Task (SRTT), ein Paradigma zu motorischem Sequenzlernen, genutzt. Anhaltende Effekte wurden mittels motorisch evozierter Potenziale (MEP, ca. 5 (T1) bzw. 50 Minuten (T2) nach Elektrostimulation) und cerebellär konditionierter kortikaler Silent Period (ccSP, ca. 35 Minuten nach Elektrostimulation) untersucht.

Zur statistischen Analyse wurden ANOVAs für wiederholte Messungen mit den Faktoren Methode (tACS_{long}/tACS_{short}) bzw. Intervention (s.o.), SRTT (ja/nein); Zeit (T0/T1/T2) und Konditionierung (konditioniert/unkonditioniert) in unterschiedlichen Kombinationen verwendet. Zur Untersuchung der Dauer der Silent Period wurden aufgrund der Menge der Einflussfaktoren Linear Mixed Models mit anschließender ANOVA der Fixed Effects verwendet.

Ergebnisse: Bei der Analyse der MEPs mittels ANOVA zeigte sich eine Interaktion von SRTT und Zeit ($F(2,38)=3.41$, $p=0.044$, $\eta^2_p=0.15$). Der post hoc Test ergab einen Anstieg des MEPs nach tACS_{long} und tACS_{short} in Ruhe zum Zeitpunkt T1 (T0SRTTnein-T1SRTTnein ($t(19)=-3.59$, $p=0.029$); T0SRTTja-T1SRTTnein ($t(19)=3.46$, $p=0.037$)), während keine Veränderung durch tACS während motorischer Aktivierung induziert wurde. Bei T2 bestand kein Unterschied mehr zwischen den Interventionen.

Eine ANOVA der Fixed Effects des besten Modells auf die Dauer der Silent Period ergab sowohl einen signifikanten Einfluss der MEP-Amplitude ($F(1, 15.68)=47.37$, $p<0.001$) als auch der Konditionierung ($F(1, 14.30)=78.91$, $p<0.001$). Ein Effekt der Intervention auf die Dauer der Silent Period zeigte sich nicht. Zusätzlich wurde ein möglicher Einfluss auf das MEP innerhalb des ccSP-Paradigmas mittels einer ANOVA (Intervention, Zeit, Konditionierung) überprüft. Diese zeigte eine Dreifachinteraktion dieser Faktoren ($F(3, 45)=3.80$, $p=0.016$, $\eta^2_p=0.20$). In einer post hoc ANOVA blieb die Interaktion Zeit x Bedingung nur bei tACS_{long} bestehen ($F(1, 15)=9.84$, $p=0.007$, $\eta^2_p=0.40$), hier zeigte sich bei T1 eine deutlich höhere MEP-Amplitude nach cerebellärer Konditionierung im Vergleich zu T0, was auf eine gesteigerte Aktivität exzitatorischer Regionen im M1 schließen lässt.

Schlussfolgerungen: Eine zerebelläre Stimulation mit 50Hz tACS in motorischer Ruhe scheint zu einem anhaltenden, verminderten (inhibitorischen) zerebellären Output auf exzitatorische Schaltkreise im M1 zu führen, was sich in einer Zunahme der MEP-Amplitude äußert, während GABA_Aerge inhibitorische Netzwerke nicht beeinflusst werden. Eine zeitgleiche motorische Aktivierung mittels SRTT schwächt diese Induktion von Plastizität deutlich ab.

Longitudinale Analyse der POPCOV2 – Studie (POPulation based cognitive testing in subjects with Sars-coV-2): Ergebnisse des Symbol Digit Modalities Tests (SDMT)

Hannah Heinrichs^{1,2}, Maja Harzen^{1,2}, Henning Seifert^{1,2}, Alina von Etdorf^{1,2}, Sven Meuth², Stefan GroiB², Klaus Goebels¹, Alfons Schnitzler³, Philipp Albrecht², Saskia Elben²

¹Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland;

³Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinische Neurowissenschaften, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen der globalen SARS- CoV- 2 Pandemie berichten betroffene Personen vor allem von respiratorischen Symptomen. Daneben treten aber immer häufiger auch neurologische Symptome wie Geruchs- oder Geschmacksstörungen auf. Hintergrund der Studie sind Hinweise darauf, dass bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 bei einigen Betroffenen es zu Symptomen wie Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen kommen kann. Diese Studie fokussiert sich auf die Personengruppe, welche nicht hospitalisiert werden muss, sondern in häuslicher Umgebung die Erkrankung mit meist milderem Verläufen durchläuft.

Ziele: Es besteht ein Bedarf der Untersuchung von Langzeitfolgen hinsichtlich Störungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit von SARS-CoV-2-positiven Probanden und Probandinnen, welcher aus der geringen Studienlage und möglichen Folgen für Behandlung und Diagnostik für zukünftige betroffene Patienten und Patientinnen resultiert.

Fragestellung: In welchem Ausmaß sind die Fähigkeiten der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessen anhand des SDMT-Testverfahrens der Probanden und Probandinnen mit milder SARS-CoV-2- Infektion im Langzeitverlauf (3-6 Monate nach Baseline-Untersuchung) und im Vergleich zu negativ getesteten Kontrollen eingeschränkt?

Methoden: Probanden und Probandinnen der Studie stammen aus dem Großraum Düsseldorf und wurden mittels Flyer-Verteilung an Testzentren und Werbung in sozialen Medien rekrutiert. Aufgenommen in die vom Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführte Studie wurden mittels PCR getestete SARS- CoV-2- positive sowie – negative Probanden und Probandinnen als Kontrollgruppe. Nach einer PCR-basierten Testung auf SARS-CoV-2 erfolgte innerhalb der ersten 10 Tage die Baseline- Untersuchung (Ersttestung), 4-6 Wochen später die Zweittestung, 12-14 Wochen im Anschluss die Dritttestung und die Vierttestung fand 6 Monate nach der Baseline- Untersuchung statt. Als Methode wurde das neuropsychologische SDMT- Testverfahren mittels Videotelefonie angewandt. Zur Untersuchung gehörte zudem eine Anamnese zu Symptomen und Krankheitsempfinden der Teilnehmer.

Ergebnisse: Im Verlauf der Studie konnte insgesamt eine Verbesserung der Probanden und Probandinnen im SDMT zwischen Baseline – Untersuchung und der Messung nach 6 Monaten festgestellt werden. Die SARS- CoV- 2-positiven Probanden und Probandinnen wiesen bei der Baseline-Untersuchung durchschnittlich einen zSDMT -Wert von - 0,84 (SD 1,19) auf und zeigten in der Testung nach 6 Monaten eine Verbesserung hin zu einem zSDMT von 0,16 (SD 1,41). Negativ getestete Probanden und Probandinnen wiesen im Vergleich zu Beginn im Durchschnitt einen zSDMT von -0,7 (SD 0,87) auf und verbesserten sich dann auf einen Wert von -0,42 (SD 1,12) nach 6 Monaten. Es lag somit keine der Gruppen im Mittel unter dem klinisch relevanten Cut-Off-Wert von -1,65. In der Baseline- Untersuchung fanden sich 28 (27.7 %) positive und 6 (10.7 %) negative Probanden und Probandinnen unter dem Cut-Off-Wert, in der Untersuchung nach 6 Monaten waren es 6 (5.9 %) positive und 5 (8.9 %) negative Probanden und Probandinnen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der Baseline- ($p = 0.457$) und der Untersuchung nach 6 Monaten ($p = 0,052$).

Schlussfolgerung: Kognitive Einschränkungen der SARS-CoV-2-Patienten und -Patientinnen können zwar festgehalten werden, sind aber nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Auch diese weist kognitive Auffälligkeiten auf. Bei Betrachtung möglicher externer Faktoren auf die Ergebnisse muss hier eventuell auch ein Rekrutierungs-bias angenommen werden, da sich möglicherweise Menschen zur Studie gemeldet haben, die Defizite in Ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit vermuten und diese überprüfen möchten. In Zusammenfassung ließ sich kein Hinweis für eine dauerhafte kognitive Einschränkung bei SARS- CoV-2 positiven Probanden und Probandinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen.



646

Neurogene Störungen des unteren Harntraktes sind bei urologisch asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose häufig

Anke Jaekel¹, Burkhard Domurath², Ruth Kirschner-Hermanns³, Ines Kurze⁴, Albert Kaufmann⁵, Wolfgang Feneberg⁶, Thomas Henze⁷, Peter Flachenecker⁸, Christoph Schäfer⁹, Anna Brandt¹⁰, Margot Kieruj¹¹, Stefanie Knüpfer¹, Jörn Bremer¹², Will Vance², Manuela Vonthien¹³, Kerstin Ratering¹³, Paul Schmidt¹⁴

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Bonn, Deutschland; ²Kliniken Beelitz GmbH, Neuro-Urologisches Zentrum, Beelitz-Heilstätten, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bonn, Department für Neuro-Urologie, Bonn, Deutschland; ⁴Zentralklinik Bad Berka, Department für Paraplegiologie und Neuro-Urologie, Bad Berka, Deutschland; ⁵Kliniken Maria Hilf GmbH, Zentrum für Kontinenz und Neuro-Urologie, Mönchengladbach, Deutschland; ⁶Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH, Berg, Deutschland; ⁷Praxis für Neurologie Dr. Biersch, Regensburg, Deutschland; ⁸Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; ⁹VAMED Klinik Hagen-Ambrock, Hagen, Deutschland; ¹⁰Segeberger Kliniken, Neurologisches Zentrum, Bad Segeberg, Deutschland; ¹¹DRK Kamillus Klinik, Neurourologie, Asbach, Deutschland; ¹²BDH Klinik Greifswald gGmbH, Querschnittgelähmtenzentrum, Greifswald, Deutschland; ¹³Coloplast GmbH, Hamburg, Deutschland; ¹⁴Statistik, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Allgemein wird angenommen, dass bei MS-Patienten und Patientinnen, die keine Symptome einer Blasenfunktionsstörung angeben, auch keine Störung des unteren Harntraktes (NLUTD) vorliegt und deshalb keine weiterführende Diagnostik erforderlich ist. Kleinere Fallstudien weisen allerdings darauf hin, dass sich bei diesen MS-Patienten und Patientinnen in über der Hälfte der Patienten und Patientinnen eine NLUTD urodynamisch nachweisen lässt.

Ziele: Klärung der Häufigkeit, der Art und der Schwere von neurogenen Störungen des unteren Harntraktes (NLUTD) bei urologisch asymptomatischen MS-Patienten und Patientinnen.

Fragestellung: 1. Wie häufig sind Blasenfunktionsstörungen bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen urodynamisch nachweisbar? 2. Welche Art von NLUTD liegt bei diesen Patienten und Patientinnen vor? 3. Welche Schlussfolgerungen ergeben sich daraus für die Diagnostik und Therapie?

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Multizenterstudie wurde bei allen MS-Patienten und -Patientinnen, auch bei denen, die angaben, keine Symptome einer NLUTD zu haben, eine strukturierte Anamnese erhoben und ein urologisches Basisscreening durchgeführt (klinische Untersuchung, Restharnbestimmung, Miktionsprotokoll, Urinuntersuchung). Die Patienten und Patientinnen, die urologische Probleme verneinten und Patienten und Patientinnen, die nach dem Basisscreening unauffällig waren, wurden weiter analysiert. Bei allen Patienten und Patientinnen erfolgten eine Uroflowmetrie und eine (Video)-Urodynamik.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 106 MS-Patienten und -Patientinnen, die angaben, keine urologischen Beschwerden zu haben, analysiert. Im Basisscreening hatten 35 % von ihnen eine pathologische standardisierte Miktionsfrequenz von $\geq 13 \times / 24 \text{h}$, 22 % mindestens einen HWI in den letzten 6 Monaten, 22 % einen Restharn von über 100ml und bei 4 % stellte sich im Miktionsprotokoll eine Harninkontinenz heraus. Bei 79 % der urologisch asymptomatischen Patienten und Patientinnen war die Urodynamik auffällig. Bei 53,8 % zeigte sich eine abnormale Blasensensibilität (erhöht, vermindert), in 30,6 % eine Detrusorüberaktivität und in 23 % eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie. Bei 24 % fanden sich darüber hinaus morphologische Veränderungen am unteren Harntrakt.

Schlussfolgerungen: Neurogene Störungen des unteren Harntraktes treten bei urologisch asymptomatischen MS-Patienten und -Patientinnen mit einer unerwartet hohen Inzidenz auf. Alle Patienten und Patientinnen mit einer Multiplen Sklerose sollten deshalb einem urologischen Basisscreening unterzogen werden, bestehend aus einer gezielten Anamnese, einem Miktionsprotokoll, einer Urinuntersuchung und einer Restharnbestimmung. Aus den Ergebnissen des Basisscreenings lassen sich weitere diagnostische und therapeutische Konsequenzen ableiten.

Longitudinal analysis of the POPCOV2 study (POPulation based cognitive testing in subjects with SARS-CoV-2): Results of the Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)

Alina von Etzdorf¹, Hannah Heinrichs², Maja Harzen², Henning Seifert², Sven G. Meuth³, Stefan Groß³, Klaus Goebels⁴, Alfons Schnitzler⁵, Saskia Elben⁶, Philipp Albrecht⁷

¹Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³Universitätsklinikum Düsseldorf Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Institut für Neurowissenschaften Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Heinrich-Heine-Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Background: Since its rapid worldwide spread, coronavirus disease (SARS-CoV-2) has evolved into an infectious pulmonary disease. Clinically, central nervous system involvement is suspected. Symptoms of mild cognitive impairment have been observed. However, it is unclear how often and to what extent individuals with mild disease present with or clinically relevant cognitive impairment. Therefore, there is an unmet need to study a large and representative out-of-hospital population with established and sensitive neuropsychological testing procedures compared with representative controls.

The aim of the present study was to investigate the prevalence and dynamics of cognitive impairment in population-based cohorts of SARS-CoV-2-positive and -negative individuals from a representative urban area in Germany.

Objective: The aim of this study is to assess possible cognitive impairment in subjects with SARS-CoV-2 infection using the MoCA test by videotelephony over 6 months and to compare them with SARS-CoV-2-negative subjects.

Question: Does cognitive performance on the MoCA test differ in subjects with SARS-CoV-2-infection after 6 months compared to the acute phase?

Methods: Inclusion criteria were >18 years of age and a positive or negative polymerase chain reaction (PCR) test result for SARS-CoV-2 within seven days of enrollment. The recruitment period was December 2020 to November 2021. Study participants were assessed up to four times via encrypted videoconference through the Click-Doc online video portal. After PCR testing for SARS-CoV-2, a baseline neuropsychological test (t1) was performed within the first week. The second test (t2) was performed 4-6 weeks after baseline, the third test (t3) followed 12-14 weeks, and the fourth test (t4) was performed 6 months after baseline.

Conclusion: Out of 156 subjects, 84 subjects underwent all four examinations. Over the course of the study, SARS-CoV-2 positive subjects improved from a mean of 25.95 (baseline) to a mean of 28.04 (fourth testing). After initial testing, 42 % of SARS-CoV-2 positive subjects fell below the MoCA clinical cut-off score for cognitive impairment of 26 points, with 11.5 % remaining under this cut-off after the 4th testing. SARS-CoV-2 negative subjects also improved from a mean of 26.40 (baseline) to a mean of 28.03 (fourth testing). In the SARS-CoV-2 negative group, 28.6 % were below the MoCA clinical cut-off score for cognitive impairment after the initial testing, and all improved MoCA cut-off score after the 4th testing. Compared with the follow-up examinations of the SARS-CoV-2-negative subjects, no statistically significant cognitive abnormalities were found in the SARS-CoV-2-positive after 6 months in the MoCA test. (t1: $p = 0,170$; t2: $p = 0,208$; t3: $p = 0,624$; t4: $p = 0,635$)

Schlussfolgerungen: Cognitive deficits are evident in some of the SARS-CoV-2 positive subjects, but not significantly different compared to the control group, as negative subjects also show mild cognitive deficits in some cases. This indicates a possible recruitment bias, as people with subjective cognitive impairment are more likely to feel addressed to the study, and therefore, participate more. We do not see any significant evidence of cognitive impairment in the SARS-CoV-2 positive subjects with mild respiratory symptoms compared to the control group.



762

Sinusvenenthrombose bei spontanem Liquorunterdruck-Syndrom

Franziska Hodde-Chriske¹, Thomas Lerch-Riedl¹, Wolfgang Heide¹

¹Allgemeines Krankenhaus Celle, Neurologie, Celle, Deutschland

Hintergrund: Sinusvenenthrombosen sollten als mögliche Ursache eines erhöhten Liquordrucks bei Patienten und Patientinnen mit intrakranieller Hypertension ausgeschlossen werden. Wir stellen hier den seltenen Fall eines spontanen Liquorunterdruck-Syndroms (SLUDS) vor, das sekundär zu einer Sinusvenenthrombose geführt hat.

Kasuistik: Die notfallmäßige Vorstellung des 45-jährigen männlichen Patienten erfolgte aufgrund von zentral lokalisierten, lageabhängig nur in aufrechter Körperposition vorhandenen Kopfschmerzen mit schleichender Entwicklung seit dem Vortag mit Übelkeit und Nackenschmerzen sowie leichter Photophobie.

Eine Lumbalpunktion war nie durchgeführt worden. An Vorerkrankungen bestand ein Asthma bronchiale, aber keine Migräne, die Kopfschmerzanamnese war leer. Es fand sich klinisch kein neurologisches Defizit, auch der psychische Befund war regelrecht. Im Liegen war der Patient beschwerdefrei.

Nach dem Hinstellen traten nach 20 Sekunden stärkste Übelkeit und Kopfschmerzen auf. Die unter dem Verdacht eines spontanen Liquorunterdrucksyndroms (SLUDS) durchgeführte MRT-Untersuchung des Schädels zeigte passend dazu ein pachymeningeales Enhancement sowie eine leptomeningeale Gefäßzeichnung, das Labor war unauffällig.

Fünf Tage nach Aufnahme kam es zum Auftreten von Doppelbildern. Klinisch zeigte sich eine Abduzensparese rechts. Es wurde ein MRT der Neuroachse angefertigt, in diesem zeigten sich von zervikal bis sakral reichende epidurale Flüssigkeitsansammlungen ohne Nachweis eines Liquorlecks. Die Beschwerden besserten sich unter symptomatischer Therapie mit Koffeintabletten sowie Novaminsulfon und Dimenhydrinat bei Bedarf, die Abduzensparese persistierte.

Nach 2 Wochen stellte sich der Patient erneut vor mit einer Verschlechterung seiner Kopfschmerzen und der Doppelbilder. Klinisch zeigte sich weiterhin eine Abduzensparese rechts sowie ein lageabhängiger Kopfschmerz. In einer CT-Untersuchung des Schädels zeigten sich nun Hygrome beidseits frontal mit einem Durchmesser von 1-1,2cm mit kleinen frischen Blutanteilen sowie einer Engstellung des 3. und 4. Ventrikels.

Am Folgetag wurde ein epiduraler Blutpatch mit 20ml Eigenblut durchgeführt. Die Kopfschmerzen besserten sich hierdurch in den folgenden Tagen deutlich. In einer MRT-Kontrollbildgebung nach wenigen Tagen ergaben sich schließlich Zeichen einer Sinusvenenthrombose, dies bestätigte sich in der ergänzend angefertigten MR-Angiographie. Es zeigten sich Thrombosen des Sinus sagittalis superior sowie des Sinus transversus rechts (Abb. 1).

Es erfolgte eine Antikoagulation mittels Heparin-Perfusor mit einer Ziel-PTT von 50-60 s. Die erweiterte Gerinnungsdiagnostik zeigte keinen Hinweis für das Vorliegen einer erhöhten Gerinnungsneigung. Im weiteren Verlauf besserten sich die Beschwerden des Patienten weiter, bei Entlassung bestanden keine Kopfschmerzen mehr. Auch die Abduzensparese rechts zeigte sich deutlich rückläufig. Der Patient wurde schließlich auf Marcumar eingestellt.

Schlussfolgerungen: Bei erneuter Symptomverschlechterung eines SLUDS, bei Änderung des Kopfschmerzcharakters oder bei Auftreten fokal-neurologischer Defizite oder epileptischer Anfälle sollte die Möglichkeit einer Sinusvenenthrombose als Komplikation des SLUDS in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der Monro-Kellie-Doktrin, nach der die Summe aus Hirnvolumen, Liquorvolumen und intrakraniell Blutvolumen konstant bleibt, ist bei Liquorunterdruck eine kompensatorische Dilatation der venösen Sinus mit folglich venöser Stase zu erwarten, die das Risiko einer Sinusvenenthrombose bei SLUDS erhöht (Seiler & Hamann 2009).

Literatur:

Seiler R, Hamann G. Sinusvenenthrombose als Komplikation eines spontanen Liquorunterdrucksyndroms. *Nervenarzt* 2009; 80:963-966.

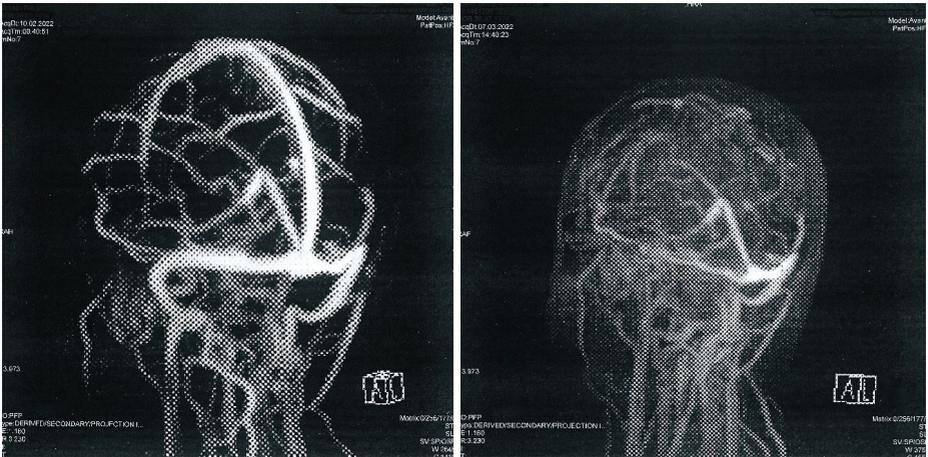


Abb. 1: Links MR-Angiographie vom ersten Aufenthalt mit normalen Sinus. Rechts zwei Wochen später bei Wiedervorstellung mit Sinusvenenthrombose des Sinus sagittalis superior und Sinus transversus rechts.

814

Einfluss einer elektrischen Stimulation auf die Proliferation und Differenzierung muriner adulter neuronaler Stammzellen *in vitro*

Mareike Fauser¹, Francia Molina¹, Kai Budde², Julius Zimmermann³, Kathrin Badstübner-Meeske¹, Ursula van Rienen³, Adelinde Uhrmacher², Alexander Storch¹

¹Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; ²Universität Rostock, Institute for Visual and Analytic Computing, Rostock, Deutschland; ³Universität Rostock, Institut für Allgemeine Elektrotechnik, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Elektrische Stimulationsverfahren finden heutzutage in der Neurologie eine breite medizinische Anwendung, beispielsweise bei der Tiefenhirnstimulation. Das aktuelle Projekt beschäftigt sich grundlagenorientiert mit dem Einfluss unterschiedlicher Stimulationsparadigmen auf die Proliferation und Differenzierung muriner adulter neuronaler Stammzellen der Subventrikulärzone *in vitro*.

Ziele: Da unter *in-vivo*-Bedingungen Stammzellproliferation, -migration und -differenzierung kontinuierlich und parallel zueinander ablaufen, lassen sich der Einfluss einer elektrischen Stimulation auf die genannten Prozesse nicht separat untersuchen, was *in vitro* zumindest zu einem gewissen Grad möglich ist.

Fragestellung: In der vorgelegten Studie soll untersucht werden, ob elektrische Felder eine Migration adulter neuronaler Stammzellen bewirken und inwieweit unterschiedliche Stimulationsparadigmen, bspw. hinsichtlich der Art des eingesetzten Stroms (Gleich-/Wechselstrom) und des Zeitpunkts der Stimulation innerhalb des Differenzierungsprozesses Einfluss nehmen auf die proliferative Kapazität der Zellen und deren neuronale oder gliale Differenzierung.

Methoden: Für sämtliche Stimulationsverfahren wurden zunächst die angelegten elektrischen Felder berechnet. Der Einfluss einer elektrischen Stimulation auf die Zellmigration wurde mittels einer einmaligen 6-stündigen Gleichstromstimulation in einer galvanotaktischen Kammer untersucht. Untersuchungen hinsichtlich einer Alteration von Proliferation



oder Differenzierung adulter neuronaler Stammzellen erfolgten wiederholt in einer 6-well-Kammer entweder mittels Gleichstrom (1h/Tag) oder mittels 130Hz-Stimulation (12h/Tag) über insgesamt 4-10 Tage. Zur Quantifizierung der entstandenen Zelltypen verwendeten wir etablierte immunzytochemische Verfahren.

Ergebnisse: *In vitro* zeigen adulte neuronale Stammzellen unter Gleichstromstimulation eine Migration in Richtung der Kathode. Wiederholte Gleichstromstimulation führt nicht zu einer Zu- oder Abnahme der Proliferation, jedoch nimmt der Anteil differenzierter Zellen unter Stimulation zu, insb. der Anteil neuronaler Zellen. Relevant für diesen Effekt scheint jedoch ausschließlich die elektrische Stimulation während der Proliferationsphase zu sein, durch zusätzliche Stimulation nach Induktion der Differenzierung lässt sich keine weitere Steigerung des Effekts erzielen. Ähnliche Effekte ließen sich mit einer den Tiefenhirnstimulationsparametern nachempfundenen 130Hz-Stimulation erreichen.

Schlussfolgerungen: Die aktuelle Studie liefert Hinweise, dass eine elektrische Stimulation die neuronale Differenzierung adulter neuronaler Stammzellen fördert, wobei der zugrundeliegende Mechanismus bislang nicht geklärt werden konnte. Insbesondere eine Präkonditionierung während der Proliferationsphase der Zellen scheint eine Rolle zu spielen.

Funding: Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – SFB-1270 - 299150580.

Pflege in der Neurologie

29

Neuroreha-Pflegekonzept©

Maria Schulz¹

¹IPWK gemeinnützige UG (haftungsbeschr.), Schwelm, Deutschland

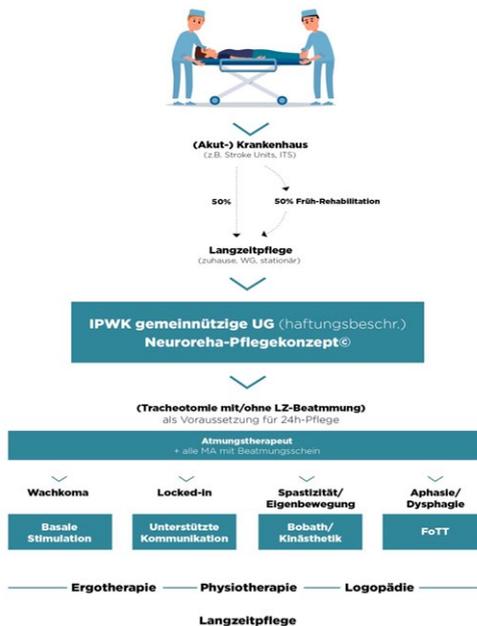
Hintergrund: Zur Verbesserung der Chancen zum Wiedererwachen der Menschen im Wachkoma: Neuroreha-Pflegekonzept© als Anschlussversorgungsmodell in der 1:1-Intensivpflege nach Frührehabilitation.

Ziele: Verbesserung der Chancen zum Wiedererwachen der Menschen im Wachkoma durch Netzwerkbildung.

Fragestellung: Kombination aus neurorehabilitativen Methoden und Pflege in der Langzeitversorgung von Menschen mit neurologischer Schädigung.

Methoden: Kombination aus neurorehabilitativen Methoden unter der fachlichen Leitung eines Teams aus der Physiotherapie, der Ergotherapie oder der Logopädie und Pflege mit neurorehabilitativer Erfahrung (Basale Stimulation, Bobath, Kinästhetik).

Ergebnisse: Vorstellung des Konzeptes.



Schlussfolgerungen: Mittels Netzwerkbildung Verbesserung der Kommunikation im therapeutischen Team und damit Chancenverbesserung für die Menschen im Wachkoma möglich.



Professionalisierung der Pflege für eine tragfähige und nachhaltige Versorgung von Menschen mit chronisch-neurologischen Erkrankungen in Deutschland

Marlena van Munster^{1,2}, Odette Fründt³, Tobias Mai⁴, Anne-Marie Hanff⁵, Rejko Krüger^{5,6,7}, Martin Südmeyer^{3,8}, Ingmar Wellach^{9,10}, Carsten Eggers¹¹, Tobias Warnecke¹²

¹Maastricht University, Department of International Health, CAPHRI Care and Public Health Research Institute, Maastricht, Netherlands; ²Philipps University Marburg, University Hospital Marburg, Department of Neurology, Marburg, Deutschland; ³Klinikum Ernst von Bergmann, Klinik für Neurologie, Potsdam, Deutschland; ⁴University Hospital Frankfurt, Department of Nursing Development/Nursing Research, Frankfurt, Deutschland; ⁵Luxembourg Institute of Health (LIH), Transversal Translational Medicine, Strassen, Luxembourg; ⁶University of Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Belvaux, Luxembourg; ⁷Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Parkinson Research Clinic, Luxembourg, Luxembourg; ⁸Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁹Evangelisches Amalie Sieveking Krankenhaus, Hamburg, Deutschland; ¹⁰Praxis für Neurologie & Psychiatrie - Hamburg Walddorfer, Hamburg, Deutschland; ¹¹Knappschaftskrankenhaus Bottrop, Klinik für Neurologie, Bottrop, Deutschland; ¹²Klinikum Osnabrück, Klinik für Neurologie und Neurologische Frührehabilitation, Osnabrück, Deutschland

Hintergrund: Neurodegenerative Erkrankungen wie Demenzen oder die Parkinson-Krankheit gehören schon jetzt zu den häufigsten Krankheiten in Deutschland mit zukünftig steigender Tendenz. Was diese Krankheitsbilder vereint, sind schwere funktionelle Beeinträchtigungen mit komplexen, Ressourcen-intensiven Anforderungen an die Versorger und Professionen der verschiedenen Sektoren. Als Resultat zeigen sich hohe primäre und sekundäre Krankheitskosten, die langfristig von den bestehenden Versorgungsstrukturen nicht getragen werden können. Deshalb gewinnt die Frage nach nachhaltigen Versorgungsstrukturen an Bedeutung. Zentral erscheinen dabei die Schlagwörter der sektorübergreifenden und interdisziplinären Patientenversorgung. Vor allem im neurologischen Versorgungsbereich bedürfen Patienten und Patientinnen Strukturen im Sinne von Schnittstellen, die sie personen- und bedürfnisorientiert über sektorale Grenzen hinweg begleiten und verschiedene Versorgungsleistungen koordinieren. Das Gelingen einer solchen Versorgung ist nicht nur eine Frage struktureller Voraussetzungen, sondern auch von Kompetenz. Sektorübergreifende Versorgungsansätze müssen von koordinativ tätigen Versorgungsexperten und Versorgungsexpertinnen getragen werden (vgl. Abbildung 1).

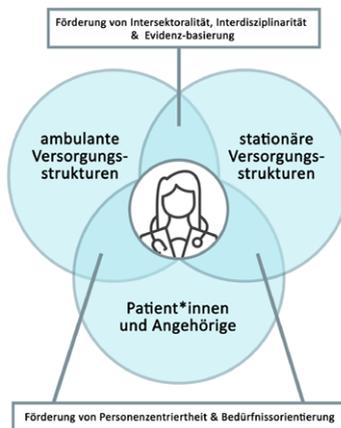


Abbildung 1: Potenzielle Funktionen einer auf chronisch-neurologische Erkrankungen spezialisierten Pflegekraft als Konnektor zwischen den Versorgungsschnittstellen des deutschen Gesundheitssystems (Quelle: Autor*innen, Icon: www.flaticon.com)

Die Pflege erscheint aufgrund ihrer besonderen Patientennähe mit Case Management Funktion als potentialreiche Profession und wird international in unterschiedlichen Modellen bereits als intersektoral-interdisziplinäre Schnittstelle eingesetzt. In Großbritannien, z. B. arbeiten die Community Nurses nicht in speziellen Einrichtungen, sondern in definierten Regionen und vernetzen so durch ihre Tätigkeit Versorger*innen und Patient*innen. Auch in Deutschland finden sich erste Ansätze, welche die Kompetenz der neurologischen Pflegeprofession über spezialisierte Settings hinaus verstehen. Ein Beispiel liefert hier die Modellkrankheit Parkinson: sogenannte Parkinson Nurses fungieren nicht nur als spezialisierte Pflegekräfte im Bereich der Parkinson-Versorgung, sondern auch als Mediatoren und Konnektoren in regionalen Versorgungsnetzwerken.

Jedoch decken die bisherigen Ansätze nur kleinste Teile der neurologischen Versorgung in Deutschland ab und Analysen zu deren Effekt stehen aktuell weitestgehend aus. Es stellt sich also die Frage, wie die Pflegeprofession im Rahmen einer interdisziplinär-sektoralen Vermittlungsrolle bei der Schaffung neuer Versorgungsstrukturen für chronisch-neurologische Erkrankungen in Deutschland zukünftig unterstützen kann.

Ziele: Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, Entwicklungspotentiale in der Pflegeversorgung von Menschen mit chronisch-neurologischen Erkrankungen in Deutschland zu identifizieren. Hierfür werden Arbeitsergebnisse der Arbeitsgruppe „Pflege bei Parkinson“ der DGN-Kommission „Versorgungsforschung“ präsentiert.

Fragestellung: Welche Entwicklungspotentiale und -bedarfe sind im Bereich der neurologischen Versorgung in Deutschland erkennbar? Wie könnte die Pflegeprofession durch eine interdisziplinäre-sektorale Vermittlungsrolle dazu beitragen, die neurologische Versorgung in Deutschland nachhaltiger zu gestalten? Über welche Kompetenzen sollten solche neuen pflegerischen Versorgungsstrukturen verfügen?

Methoden: Neben einer Literaturanalyse des Status quo stellt die Arbeitsgruppe „Pflege bei Parkinson“ der DGN-Kommission „Versorgungsforschung“ im Vortrag an der Modellerkrankung Parkinson erste konkrete Ansätze zur Versorgungsoptimierung bei Menschen mit chronisch-neurologischen Erkrankungen vor. Der Vortrag fokussiert sich dabei auf drei Schwerpunkte:

Entwicklung eines auf chronisch-neurologische Erkrankungen spezialisierten, stufenartigen angelegten Kompetenzprofils für Gesundheitsberufe im Allgemeinen und für die Pflegeprofession im speziellen Entwicklung eines modularen, durchlässigen Bildungskonzeptes mit Karrierepfaden für spezialisiertes Pflegefachpersonal, Entwicklung von Konzepten der kommunalen, trägerbasierten und Netzwerkorientierten Anbindung und Finanzierung neuer Rollen in der Gesundheitsversorgung von Menschen mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

Schlussfolgerungen: Die Professionalisierung der Pflege über spezialisierte Settings hinaus kann als Entwicklungsansatz für eine tragfähige und nachhaltige Versorgung für Menschen mit chronisch-neurologischen Erkrankungen verstanden werden.



538

Case-Management-basierte und digital unterstützte Pflege in der Schlaganfallnachsorge – Leipziger Erfahrungen mit der Qualifikation der Durchführenden und inhaltlichen Ausgestaltung

Daniela Geisler¹, Daniela Urban¹, Richard Schmidt¹, Max Schreiber², Jean-Baptiste Tylcz², Andreas Schneider², Markus Wagner³, Joseph Claßen^{1,4}, Galina Ivanova², Dominik Michalski^{1,4}

¹Universität Leipzig / Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universität Leipzig / Medizinische Fakultät, Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), Leipzig, Deutschland; ³Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Gütersloh, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Die immense Bedeutung einer verfügbaren und zugleich hochwertigen Pflege ist unter Pandemiebedingungen besonders deutlich geworden. Vorhandene Initiativen zur Stärkung der Pflege fokussieren vor allem auf die Akutversorgung im stationären Bereich sowie die ambulante und institutionalisierte Pflege chronisch kranker und älterer hilfsbedürftiger Menschen. Das übergeordnete Konzept der Pflege schließt aber auch die Schlaganfallnachsorge ein. Dieser kommt vor dem Hintergrund des demographischen Wandels mit erwarteter Zunahme von Schlaganfällen und gleichzeitig erhöhter Anzahl von Betroffenen, die auf Grund der verbesserten Akutversorgung überleben, eine besondere Bedeutung zu.

Spezielle Pflegekräfte mit einer Ausbildung im Case-Management könnten hierbei eine Schlüsselrolle einnehmen, indem sie u. a. medizinische und soziale Hilfsleistungen koordinieren und zumeist nicht offensichtliche Symptome wie kognitive Einschränkungen und depressive Folgezustände frühzeitig erkennen. Hierbei können digitale Entwicklungen helfen, deren Potenzial bisher weitgehend ungenutzt blieb.

Ziele und Methoden: Als Impuls für überregionale Weiterentwicklung einer individualisierten Pflege im Schlaganfallnachsorgebereich fasst dieser Beitrag Erfahrungen mit der Qualifikation von Pflegekräften, der inhaltlichen Ausgestaltung und der Unterstützungsmöglichkeit durch digitale Anwendungen zusammen. Diese basieren auf interdisziplinären Austausch im Projekt PostStroke-Manager, das sich mit der Ausarbeitung und Erprobung eines kombinierten Schlaganfallnachsorgekonzepts, bestehend aus einer Begleitung durch Schlaganfalllotsen und einem digitalen Unterstützungssystem, beschäftigt.

Ergebnisse: Die individuellen Problemstellungen im Nachsorgebereich schließen medizinische und soziale Themen ein. Notwendig sind u. a. Beratungen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, die der Erfassung und dem Abbau von körperlichen Einschränkungen dienen, die Bahnung von fachärztlichen Folgeuntersuchungen und Aufklärungen zur Sekundärprävention, die neben der medikamentösen Therapie auch Lebensstilmodifikationen einschließen. Hinzu kommt das Aufzeigen von Versorgungsmöglichkeiten für Patienten und Patientinnen und Hilfsangeboten für Angehörige, wodurch die Reintegration in das Lebens- und Arbeitsumfeld gefördert werden soll. Zur Erfüllung dieser Aufgaben sind eine schlaganfallspezifische Expertise ebenso wie Kenntnisse über pflegerische Schwerpunkte der Akut- und längerfristigen Behandlung sowie Versorgungsaspekten im Gesundheits- und Sozialwesen notwendig.

Das Ausbildungscurriculum der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe zum Schlaganfalllotsen, das Erfahrungen der Deutschen Gesellschaft für Care und Case Management (DGCC) einbezieht, sieht hierfür eine Qualifikation im Case-Management vor, ergänzt um schlaganfallspezifische Weiterbildungsinhalte, u. a. zur Sekundärprävention und Rehabilitation. Die Anwendung eines Case-Management-Ansatzes in Verbindung mit einem strukturierten Behandlungspfad inklusive regelmäßiger klinischer Visiten kann helfen, individuell relevante Symptome beispielsweise aus dem kognitiven Bereich zu erkennen, die zumeist erst im Verlauf und nur mittels gezielter Diagnostik sichtbar werden.

Die Einbindung digitaler Unterstützungssysteme im pflegerischen Nachsorgebereich birgt zahlreiche Vorteile. Diese reichen von der erleichterten Dokumentation und der Bereitstellung von Checklisten bis hin zu komplexeren Anwendungen wie einer digitalen Ziel- und Maßnahmenplanung, die interaktiv mit den Betroffenen erfolgen kann. Für den Bereich der Detektion von Folgezuständen ergeben sich Erleichterungen durch standortunabhängige Bearbeitungen psycho-

metrischer Instrumente (u. a. Kognition, Depression, Lebensqualität). Technologische Weiterentwicklungen können die Kommunikation zwischen den Betroffenen und den Fachkräften erleichtern und automatisierte Meldungen im Falle von Risikokonstellationen ermöglichen.

Schlussfolgerung: Die Implementierung von qualifizierten Pflegekräften mit koordinierenden Rollen in Verbindung mit der Nutzung digitaler Anwendung können zu einer kontinuierlichen und damit langfristig stabilen und inhaltlich optimierten Schlaganfallnachsorge beitragen. Eine besondere Bedeutung wird die Qualifikation dieser Schlüsselpersonen und die inhaltliche Ausgestaltung der Nachsorge sein. Die Einbeziehung von Elementen des Case-Managements und eine fachspezifische Weiterbildung erscheinen zusammen mit Schulungen zu digitalen Inhalten erfolgversprechend.

591

Pflegerische Versorgungssituation von Menschen mit Parkinson in Deutschland: Ergebnisse der Care4PD-Fragebogenstudien unter Pflegenden und Betroffenen im Gruppenvergleich

Odette Fründt¹, Christiane Kirchner¹, Tobias Mai², Anne-Marie Hanff³, Ali Amouzandeh¹, Rejko Krüger^{3,4,5}, Martin Südmeyer^{1,6}

¹Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam, Klinik für Neurologie, Potsdam, Deutschland; ²University Hospital Frankfurt, Department of Nursing Development/Nursing Research, Frankfurt, Deutschland; ³Luxembourg Institute of Health (LIH), Transversal Translational Medicine, Luxembourg, Luxembourg; ⁴University of Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Luxembourg, Luxembourg; ⁵Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Parkinson Research Clinic, Luxembourg, Luxembourg; ⁶Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom besteht im Krankheitsverlauf mit höherer Prävalenz im Vergleich zur Normalbevölkerung die Notwendigkeit einer professionell-pflegerischen, ambulanten Versorgung oder Unterbringung in einer Langzeitpflegeeinrichtung. Nach aktueller Datenlage zeigen sich bei dieser Gruppe von Betroffenen oft Einschränkungen in der medizinischen, therapeutischen und pflegerischen Betreuung, wobei wissenschaftliche Erkenntnisse zu deren Lebens- und Versorgungsrealität speziell in Deutschland bisher kaum vorliegen.

Ziele: Das bundesweite Care4PD-Projekt setzt es sich zum Ziel, die pflegerische Versorgungssituation von Menschen mit Parkinson-Syndrom aus zweierlei Perspektiven zu erfassen: einerseits aus Sicht der Betroffenen selbst und andererseits nach Einschätzung des Pflegepersonals aus dem ambulanten und stationären Langzeitpflegebereich.

Fragestellung: Wie wird die aktuelle pflegerische Versorgungssituation von Menschen mit Parkinson in der Langzeitpflege aus Sicht der beiden befragten Gruppen beurteilt? Stimmen die Einschätzungen von Betroffenen und Langzeitpflegepersonal überein bzw. in welchen Aspekten divergieren diese? Lassen sich aus den Daten Versorgungslücken mit Potential zur Entwicklung von zukünftigen Optimierungsansätzen ermitteln?

Methoden: Es erfolgten zwei bundesweite, anonymisierte Fragebogenstudien bei 1) Parkinson-Betroffenen mit professioneller Langzeitpflege und 2) Pflegepersonal von betreuenden Langzeitpflegeeinrichtungen. Es wurden 15 überlappende Fragen beider Fragebögen im Gruppenvergleich (t-Test) ausgewertet, um wesentliche Übereinstimmungen bzw. Abweichungen der subjektiven Einschätzungen beider Gruppen zu ermitteln. Inhaltliche Schwerpunkte dieser Fragen waren die Art, Qualität sowie Quantität der Versorgung, der Einfluss der Corona-Pandemie auf die pflegerische Versorgung, die Kenntnisse des Pflegepersonals zu Parkinson und die Nutzung von Telemedizin.

Ergebnisse: Es werden Daten von insgesamt 256 Parkinson-Betroffenen und 288 Pflegenden präsentiert.

Der Großteil der befragten Patienten und Patientinnen wurde durch ambulante Pflegedienste versorgt (62,1 %), gefolgt von in Pflegeheimen institutionalisierten Patienten und Patientinnen (26,0 %) und solchen mit professioneller 24-Stunden-Pflege. Von den befragten Pflegenden arbeitete der Großteil (n=191) in Pflegeheimen. Betroffene wurden durch



häufig wechselndes Pflegepersonal betreut, dessen Kenntnisse in Bezug auf intensivierbare Therapien (THS/Pumpen) als gering bewertet und ein hoher Bedarf an qualifizierten Schulungsmaßnahmen angegeben wurde. Bislang angebotene Weiterbildungsmöglichkeiten (z. B. Parkinson-Nurse, Parkinson AssistentIn (PASS)) sind den Patienten und Patientinnen geläufiger als dem Pflegepersonal und kommen in der Langzeitpflege nur vereinzelt zum Einsatz.

Mit Blick auf die Corona-Pandemie stellte diese für Pflegende und Betroffene eine besondere Herausforderung dar, wobei die Patienten und Patientinnen eher die fehlenden Sozialkontakte und Isolation beklagten, das Pflegepersonal hingegen mehrheitlich die erschwerte non-verbale Kommunikation mit den Patienten und Patientinnen, die erhöhte psychische Belastung und die zusätzlichen Hygienemaßnahmen als beeinträchtigend empfand. Telemedizin findet kaum Verwendung in der Langzeitpflege.

Schlussfolgerungen: Die hier beschriebenen Erkenntnisse zur Versorgungsrealität von Menschen mit Parkinson in der Langzeitpflege konnten Versorgungslücken aufdecken und bieten die Möglichkeit, Vorschläge für Optimierungsansätze zu entwickeln.

975

Wie kann es Betroffenen erleichtert werden, transparent mit sichtbaren, motorischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung umzugehen?

Silke Kükemück^{1,1}, Laura-Marie Dölle¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Berufsfachschule Pflege, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Nach 10-15 Jahren treten Langzeitkomplikationen der M. Parkinson Erkrankung auf. Diese beeinflussen neben Haltungs- und Gleichgewichtsstörungen auch Stürze, Schluckstörungen, Dysarthrie sowie psychiatrische Veränderungen bis hin zu Halluzinationen. Dies kann mit einer großen Verunsicherung sowie einem immensen Schamgefühl einhergehen. Da diese Erkrankung jeden Menschen betreffen kann, ist es wichtig, die Gesellschaft über offensichtliche Symptome sowie die Gefühle der Betroffenen, Patienten und Patientinnen und An-/Zugehörige, aufzuklären.

Ziele: Ziel der Untersuchung ist eine Sensibilisierung der An-/Zugehörigen im Umgang mit Betroffenen der M. Parkinson Erkrankung. Dabei geht es um die gesamtgesellschaftliche Aufklärung hinsichtlich des Krankheitsbildes M. Parkinson sowie die spezielle Handhabung beim Auftreten von motorischen Symptomen. Der Fokus dabei liegt auf einer engen Kommunikation, die den Verlauf der Symptome thematisiert und mittels Evaluation (professionell Pflegenden) sowie Feedback (Mittels An-/Zugehöriger) einen möglichen Therapieerfolg begünstigt.

Fragestellung: Die Literaturrecherche thematisiert die Fragestellung, inwieweit eine professionelle Kommunikation von An-/Zugehörige dazu beiträgt, eine erhöhte Akzeptanz bei einer langjährigen Erkrankung durch das Nutzen diverser individueller Ressourcen zu unterstützen.

Methoden: Methodisch ist eine Literaturrecherche von maximal drei Studien vorgegeben, die im Zeitraum von 2015-2022 veröffentlicht wurden. Die Ausarbeitung basiert auf dem Rahmenlehrplan des Landes Niedersachsen (PflBG) mit Inhalten der Curricularen Einheit (CE) „Unterstützung in der Lebensgestaltung bei M. Parkinson“.

Ergebnisse: Die Literaturrecherche ergibt einen positiven Einfluss professioneller Kommunikation auf das Befinden der Betroffenen (Patienten und Patientinnen sowie An-/Zugehörige) sowie die Entwicklung und Akzeptanz in der Gesellschaft im Umgang mit den Symptomen der Parkinsonerkrankung.

Schlussfolgerungen: Die Recherche bietet die Möglichkeit einer Perspektive für den Umgang mit Menschen, die von M. Parkinson betroffen sind. Dies sind neben den Erkrankten auch das soziale Umfeld. Die Arbeit bietet den Ausblick einer gelungenen Integration der betroffenen Menschen sowie die Wichtigkeit einer professionellen Kommunikation in der Gesellschaft sowie den Bedarf der Aufklärung zur Sicherung der Akzeptanz, Teilhabe und somit des Wohlbefindens. Weitere Forschung diesbezüglich sollte angestrebt werden.

Wie müssen öffentliche Einrichtungen für Patient*innen mit M. Parkinson gestaltet werden, um mittels visueller CUES in Verbindung mit einem gezielten Gangtraining, das Freezing-Phänomen zu durchbrechen.

Silke Kükemück¹, Hanna Sofie Döring¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Berufsfachschule Pflege, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Bis zu 60 % der an M. Parkinson erkrankten Menschen leiden unter „Freezing of Gait“. Dieses Phänomen meint das Innehalten von Bewegung, als „würden die Füße auf dem Boden kleben bleiben“. Dies birgt neben der Einschränkung der Selbständigkeit und Teilhabe unter anderem eine erhöhte Sturzgefahr, da der folgende Schritt nicht initiiert werden kann. Um diesem Phänomen zu begegnen werden externe Auslöser, sogenannte Cues genutzt, die dazu beitragen, das Freezing Phänomen zu überwinden. Spezielle Tricks zur Alltagsgestaltung, der Verwendung von Hilfsmitteln sowie eines gezielten Gangtrainings sind Bestandteil der pflegerisch-therapeutischen Behandlung. Neben visuellen Cues wie den Laserpointer, gibt es akustische Signale, Hilfen an Gehstöcken oder am Rollator, die sowohl den/die Patienten und Patientinnen, wie auch den An-/Zugehörigen erklärt werden müssen, sofern sie in öffentlichen Einrichtungen Anwendung finden.

Ziele: Ziel des Einsatzes von Cues ist es, sowohl die Lebensqualität hinsichtlich Alltagsbewältigung, als auch die soziale Teilhabe anhand des SGB IX stützen. Der Einsatz der Hilfsmittel soll nutzern und nutzerinnenzentriert, also aus der Profession der Pflege heraus, vorangetrieben werden und diverse Professionen wie auch Betroffene in ihrem sozialen Umfeld einbinden, sobald öffentliche Einrichtungen diese Hilfsmittel nutzen.

Fragestellung: Die Literaturrecherche thematisiert die Fragestellung, wie öffentliche Einrichtungen gestaltet werden können, um mittels visueller CUES in Verbindung mit einem gezielten Gangtraining, das Freezing-Phänomen zu durchbrechen.

Methoden: Methodisch ist eine Literaturrecherche von maximal drei Studien vorgegeben, die im Zeitraum von 2015-2022 veröffentlicht wurden. Die Ausarbeitung basiert auf dem Rahmenlehrplan des Landes Niedersachsen (PflBG) mit Inhalten der Curricularen Einheit (CE) „Unterstützung in der Lebensgestaltung bei M. Parkinson“.

Ergebnisse: Es zeigt sich, dass ein Gangtraining, unterstützt von visuellen Cues, sowohl Einfluss auf die Schrittlänge, als auch die Schrittbreite der untersuchten Menschen hat. Auch die mögliche Gehgeschwindigkeit hat um 32 % zugenommen, so dass sich die Lebensqualität erhöht und die Sturzgefahr reduziert wird.

Schlussfolgerungen: Betroffene, die mit der Erkrankung M. Parkinson leben, profitieren von dem therapeutischen Angebot der Cues. Allerdings sollten diese zunehmend in weiteren öffentlichen Einrichtungen genutzt werden, um die soziale Teilhabe sicherzustellen. Weitere Forschungen, v.a. multiprofessioneller Art, scheinen sinnvoll.



977

Effects by Medication on Sexuality of Parkinson's Disease Patients in a nursing

Silke Kükemüch^{1,1}, Nils-Helge Ehmke^{1,1}

¹Universitätsmedizin Göttingen, Berufsfachschule Pflege, Göttingen, Deutschland

Background: This thesis was written as part of an examination at the Vocational School for Nursing at the University Hospital of Göttingen in 2022. The aim of this work is to show which effects Parkinson's medication has on the sexuality of Parkinson's patients and thus on the care process and the caregivers. Moreover sexuality per se and in the context of diseases is a taboo subject and needs to be focused in a scientific and neutral discussion with regard to caregivers and care processes.

The questions are:

- i. Which effect of medication are known in context of influencing the sexuality of Parkinson's disease patients and,
- ii. Which knowledge already exists on this complex of topics with regard to the continuum of patients, Parkinson's disease, medication and caregivers?

Methods : A systematic literature review was used as the focal method. Within the scope of research publications were selected that were published between 2015 and 2022. The publications were peer-reviewed and depict the current state of knowledge. A four-step procedure was chosen as the method for identifying suitable sources.

The four steps were divided to:

1. Searching engines,
2. Searching period,
3. Searching terms and,
4. Sorting.

Results: Seven out of twenty-four sources (29,16 %) could be identified as helpful during the survey. Six of the seven sources were mainly related to impacts of medication on Parkinson's disease. Only one source explicitly highlighted the importance of the effects of medication on the sexuality of Parkinson's disease patients in the context of nursing and caregivers. The results of the present work are leading to the need for further research in nursing sciences.

Above all a system which deals with the continuum of patients, Parkinson's disease, medication and caregivers with regard to the background of the patients' sexuality is necessary. Moreover studies on caregivers' exposure to sexuality by Parkinson's disease patients are necessary and important.

This work was able to highlight the urgency of further research from a nursing perspective and identified research gaps that require clarification in the future. Currently the main interest lies in the interaction between the human system and the effects of medication. This perspective has to be expanded in an inter- and transdisciplinary manner through the profession of nursing.

Neuro-Genetik

118

Mutationen in TAF8 führen zu einem neuen neurodegenerativen Krankheitsbild

Peter Huppke¹, Jutta Gärtner², Steffi Dreha-Kulaczewski², Reza Maroofian³, Keit Men Wong¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neuropädiatrie, Jena, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Germany, Deutschland; ³UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom

Hintergrund: Damit die RNA-Polymerase II proteincodierende Gene ablesen kann, muss zunächst der Präinitiationskomplex an den Promotor binden. Der Transkriptionsfaktor IID (TFIID) ist die Untereinheit des Präinitiationskomplex, die zuerst an die DNA bindet. Beim Menschen wird TFIID aus 13 Proteinen gebildet, *TAF8* kodiert für eines davon. Bisher war nur ein Patient mit einer wahrscheinlich pathogenen Variante in *TAF8* beschrieben worden.

Ziele: Beschreibung des durch Varianten in *TAF8* verursachten Krankheitsbildes.

Methoden: Biochemische Untersuchung der Pathogenität von *TAF8* Varianten. Suche nach weiteren Patienten und Patientinnen mithilfe von Genematcher und klinische Beschreibung der Patienten und Patientinnen.

Ergebnisse: Untersuchungen in Fibroblasten einer Patientin mit compound heterozygoten *TAF8* Varianten zeigten eine reduzierte Menge von *TAF8* RNA sowie *TAF8* Protein. Immunhistochemisch fand sich zudem eine Fehllokalisierung des residualen *TAF8* Protein im Zytoplasma. Neben den zwei deutschen Patientinnen wurden zwei Patienten aus dem Iran, zwei Patienten aus Marokko und einer aus den USA in die Studie eingeschlossen.

Bei allen fand sich ein ähnlicher klinischer Phänotyp mit fast ausbleibender psychomotorischer Entwicklung, Ernährungsstörung, Mikrozephalie, Kleinwuchs, Tetraspastik und Epilepsie. Das cerebrale MRT zeigte eine Hypomyelinisierung, einen dünnen Balken und eine globale Atrophie. Eine Verlaufsuntersuchung bei den beiden deutschen Patientinnen zeigte eine deutliche Zunahme der Atrophie.

Schlussfolgerungen: Mutation in *TAF8* führen zu einem schweren Krankheitsbild mit fast ausbleibender Entwicklung, Tetraspastik, Epilepsie und progredienter Hirnatrophie.



278

CLN5-Mutationen sind mit frühkindlicher Demenz und Alzheimer assoziiert. Jetzt konnte die Funktion von CLN5 als S-Depalmitoylase aufgeklärt werden.

Robert Steinfeld¹, Anna Luebben², Daniel Bender¹, Stefan Becker³, Cristina Bellotti¹, Andreas Stäuble⁴, Ralph Krätzner²

¹Universität Zürich, Zürich, Schweiz; ²Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland; ³Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, Göttingen, Deutschland; ⁴Universität Zürich, Göttingen, Schweiz

Hintergrund: Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL) sind die häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des Kindesalters, und derzeit sind 13 verschiedene genetische NCL-Varianten bekannt. Die CLN5-Variante, eine davon, wird durch Mutationen im *CLN5*-Gen verursacht und steht in Zusammenhang mit verschiedenen Arten von Demenzerkrankungen, die von spätkindlicher epileptischer Enzephalopathie bis zur familiären Alzheimer-Krankheit reichen.

Ziele: Um den neurodegenerativen Krankheitsmechanismus zu verstehen, haben wir nach der Funktion des Cln5-Proteins gesucht und die Auswirkungen ausgewählter *CLN5*-Mutationen untersucht.

Fragestellung: Kann die Funktion des Cln5-Proteins durch molekularbiologische, strukturelle und bioinformatische Verfahren geklärt werden?

Methoden: Wir haben die glykosylierte Form des menschlichen Cln5-Proteins kristallisiert und seine Proteinstruktur durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Weiterhin haben wir über Netzwerkdienste die Cln5-Struktur mit anderen bekannten 3D-Proteinstrukturen verglichen und schließlich molekularbiologische Screeningverfahren für Enzymanalysen angewendet.

Ergebnisse: Wir konnten für Cln5 eine geringe, aber signifikante strukturelle Ähnlichkeit und eine konservierte Triade aus Histidin-Tyrosin-Cystein innerhalb der katalytischen Zentren mit den PPPDE-Proteinen (Permuted Papain fold Peptidases of DsRNA viruses and Eukaryotes) nachweisen. Durch weitere Untersuchungen konnten wir eine unerwartete Thioesterase-Aktivität von Cln5 sowie den vollständigen Verlust der enzymatischen Aktivität für Mutationen, die die katalytischen Reste H166 und C280 sowie die beiden Patientenmutationen Y258D und D279N betreffen, zeigen. Schließlich konnten wir auch eine verringerte Thioesteraseaktivität in Cln5-defizienten neuronalen Vorläuferzellen demonstrieren.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse unterstreichen die zentrale Rolle der S-Depalmitoylierung in der Pathologie der frühen und späten Neurodegeneration und stellen einen wichtigen Schritt zum Verständnis der mit *CLN5*-Mutationen verbundenen Krankheitsmechanismen dar. Unsere Resultate eröffnen nicht nur neue Wege zur Entwicklung ursächlicher Therapien gegen die im Kindesalter tödliche Erkrankung, sondern bieten auch neue Ansatzpunkte für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

Früh einsetzende und schwere Symptome in Kindern mit ATL1 (SPG3A) de novo Varianten – In silico-Analyse und systematische retrospektive Querschnittstudie

Julian Alecu¹, Siddharth Srivastava¹, Craig Blackstone², Darius Ebrahimi-Fakhari¹

¹Boston Children's Hospital, Department of Neurology, Boston, United States; ²Massachusetts General Hospital, Department of Neurology, Movement Disorders Unit, Boston, United States

Hintergrund: Das Protein Atlastin-1 wird durch *ATL1* codiert. Pathogene Varianten in *ATL1* führen zu *ATL1*-assoziierter hereditärer spastischer Paraplegie (*ATL1*-HSP), die durch einen frühen Symptombeginn und langsame Krankheitsprogression gekennzeichnet ist. Die Mehrzahl, der bis dato in der Literatur beschriebenen Patienten und Patientinnen weisen eine unkomplizierte Form der Spinalparalyse, mit isolierter Spastik der unteren Extremität und verglichen mit anderen HSP-Formen milderen Symptomen auf. Eine Ausnahme stellen Kinder mit *de novo* Varianten in *ATL1* dar, die bereits deutlich früher schwere Symptome entwickeln, deren phänotypisches Spektrum bisher jedoch nicht systematisch analysiert und detailliert beschrieben wurde.

Ziele: Beschreibung der spezifischen klinischen und molekularen Merkmale von Patienten und Patientinnen mit *ATL1*-assoziierter hereditärer spastischer Paraplegie (HSP), die durch *de novo* Varianten verursacht werden.

Fragestellung: Welche molekularen und phänotypischen Unterschiede weisen Patienten und Patientinnen mit *de novo* Varianten im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit autosomal dominant vererbten Varianten in *ATL1* auf?

Methoden: Molekulargenetische und klinische Charakterisierung von fünf Patienten und Patientinnen mit *de novo* Varianten in *ATL1* mit anschließender systematischer Literaturanalyse, bei der 495 veröffentlichte Fälle von *ATL1*-assoziierter HSP identifiziert und analysiert wurden. Auf Basis der neuen und bereits veröffentlichten Daten wurden *in silico* und Querschnittsanalysen des natürlichen Krankheitsverlaufs zum Vergleich von *de novo* und autosomal dominant vererbten *ATL1*-Varianten durchgeführt.

Ergebnisse: Die Symptome traten bei Patienten und Patientinnen mit *de novo* Varianten deutlich früher auf (Median: 12 Monate) als bei Patienten und Patientinnen mit familiären Varianten (Median: 48 Monate, Mann-Whitney-U, $p < 0,0001$). Während die meisten Patienten und Patientinnen mit non-*de novo* Varianten eine reine Form der HSP mit isolierter Spastik der unteren Extremität (96,8 %) und langsamem Krankheitsverlauf aufwiesen, wurde bei der Mehrzahl der Patienten und Patientinnen mit *de novo* Varianten zunächst eine globale Entwicklungsverzögerung festgestellt (64,7 %, OR = 9,7). Patienten und Patientinnen mit *de novo* Varianten zeigten einen raschen Krankheitsverlauf mit deutlicher, bereits in der frühen Kindheit auftretender Spastik und häufiger Beteiligung der oberen Extremitäten (36,8 %, OR = 45,5). Bulbäre Symptome (Dysarthrie oder Dysphagie) wurden bei Patienten und Patientinnen mit *de novo* Varianten regelmäßig beobachtet (26,7 % und 16,7 %), während sie bei Patienten und Patientinnen mit familiären Varianten nicht auftraten.

Es wurden 80 verschiedene non-*de novo* Varianten und 24 *de novo* Varianten identifiziert. *In silico*-Analysen ergaben, dass die meisten Missense-Varianten in vier Regionen entlang der linearen Proteinstruktur gehäuft auftreten. Analysen der dreidimensionalen Atlastin-1-Struktur zeigten, dass die zwei Regionen, welche die Mehrzahl der pathogenen *de novo* Varianten beherbergen, innerhalb der Mittel-Domäne des Proteins in unmittelbarer Nähe zueinander liegen.

Schlussfolgerungen: Wir beschreiben das klinische und molekulare Spektrum der *ATL1*-bedingten HSP und demonstrieren den besonderen natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten und Patientinnen mit *de novo* *ATL1*-Varianten. Unsere Ergebnisse erweitern das Spektrum möglicher Differentialdiagnosen in Patienten und Patientinnen mit sehr früh einsetzender komplexer HSP, schnellem Krankheitsverlauf und Entwicklungsverzögerung um die durch *de novo* Varianten verursachte *ATL1*-assozierte HSP und deuten auf einen spezifischen molekularen Pathomechanismus hin.



331

RALopathien: eine neue Gruppe von neurogenetischen Erkrankungen

Matias Wagner¹, Yuliya Skorobogatko², Ben Pode-Shakked³, Cynthia Powell⁴, Annette Seibt⁵, Dirk Klee⁵, Fowzan Alkuraya⁶, Yair Anikster³, Alan Saltiel², Felix Distelmaier⁵

¹Technische Universität München, München, Deutschland; ²Department of Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, United States; ³Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; ⁴Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, United States; ⁵Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶Division of Genetics, Department of Pediatrics, King Saud bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

Hintergrund: Ral (RAS-like) GTPasen spielen eine wichtige Rolle bei intrazellulären Transportprozessen, der Organisation des Zytoskeletts, der Zelldifferenzierung und der Zellmigration. Dysregulationen im RalA Signalweg sind vor allem im Kontext von Tumorentstehung und Metastasierung untersucht worden. Die Rolle des RalA Signalwegs im Rahmen der Entwicklung des Nervensystems ist allerdings noch weitgehend unklar. Im Jahr 2018 wurden erstmals pathogene Varianten im Gen *RALA* beschrieben, die zu einer neurologischen Erkrankung mit kognitiver und motorischer Entwicklungsstörung führen (Hiatt-Neu-Cooper Neurodevelopmental Syndrome; OMIM #619311). Molekularbiologische Untersuchungen zeigten eine Reduktion der GTPase-Aktivität und der RALA-Effektor-Bindung. Als Konsequenz kam es zu einer konstitutionellen Überaktivierung des RalA Signalwegs.

Ziele und Fragestellung: Im Rahmen einer internationalen Kollaborationsstudie untersuchten wir inwiefern pathogene Veränderungen in anderen Genen des RalA Signalwegs ebenfalls zu neurologischen Erkrankungen im Kindesalter führen können.

Methoden: Die genetische Diagnostik erfolgte mittels Exom-Sequenzierung. Zudem führten wir molekularbiologische Untersuchungen an Fibroblastenzelllinien durch. Die Experimente beinhalteten Immunoblotting, RalA Aktivitätsmessungen, Analysen des RalGAP-Komplexes und Messungen des zellulären Lipid Raft Trafficking.

Ergebnisse: Wir identifizierten bialelelische Varianten im *RALGAP1* Gen in vier nicht verwandten Kindern mit tiefgreifender Entwicklungsstörung, muskulärer Hypotonie, zentraler Temperaturregulationsstörung und BNS-Epilepsie. Funktionelle Untersuchungen zeigten einen Verlust des RalGAP1 Proteins, eine konstitutionellen Überaktivierung des RalA Signalwegs und eine Reduktion des RalGAP-Komplexes. Zudem zeigte sich eine Störung des Lipid Raft Trafficking.

Schlussfolgerungen: Die hier präsentierten Daten etablieren erstmals den *RALGAP1*-Defekt als schwerwiegendes neurogenetisches Krankheitsbild des frühen Kindesalters (neurodevelopmental disorder with hypotonia, neonatal respiratory insufficiency, and thermodyregulation; NEDHRIT; OMIM #618797). Der phänotypische Vergleich von Individuen mit pathogenen *RALA*- und *RALGAP1* Varianten zeigt relevante Ähnlichkeiten (Entwicklungsstörung, Epilepsie, Dysplasie des Corpus callosum).

In Hinblick auf die klinischen Gemeinsamkeiten der Erkrankungen postulieren wir, dass genetisch bedingte Dysregulationen im RalA Signalweg eine charakteristische Gruppe von Erkrankungen darstellen, die wir als RALopathien klassifizieren. Dementsprechend sind andere Genen des RalA Signalwegs wichtige Kandidaten in der Abklärung von bisher ungelösten neuropädiatrischen Krankheitsbildern.

SARS-CoV-2 infection and vaccination in patients with leukodystrophies

Christina Möller-Titel¹, Sarah Maier¹, Ilena Oppermann¹, Annette Bley¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Spezialambulanz für Leukodystrophien, Hamburg, Deutschland

Background: Leukodystrophies (LD) comprise a group of rare progressive, genetic disorders affecting the white matter of the central nervous system mainly characterized by clinical signs of progressive neurodegeneration resulting in a complete loss of all motor and mental abilities and premature death. LD can manifest at all ages but mainly become apparent in infancy.

Aims: The aim was to evaluate the course of SARS-CoV-2 infections as well as the tolerability of vaccinations against SARS-CoV-2 in patients with leukodystrophies from our Hamburg leukodystrophy cohort.

Questions: How does an infection with SARS-CoV-2 affect leukodystrophy patients? How did patients react to vaccinations against SARS-CoV-2?

Methods: LD patients with previous SARS-CoV-2 infection or vaccination from the Hamburg leukodystrophy cohort were evaluated regarding the course of infection, vaccination tolerability and outcome.

Results: 21 LD patients could be included in the analysis: Canavan disease (4), Adrenoleukodystrophy (2), Metachromatic leukodystrophy (8), Krabbe disease (1), Aicardi-Goutières-Syndrome (1), ALFM1 (1), POLR3B (1) and vanishing white matter disease (1). Median age was 13 years (3-37 years).

14 patients were male. 15 patients were vaccinated against SARS-CoV-2. The majority received an mRNA vaccine (Comirnaty® Pfizer-BioNTech or Spikevax® Moderna) in a two-dose primary series regimen, about half of these patients were administered an additional third dose.

Only one patient was vaccinated with a viral vector vaccine (Janssen® Johnson & Johnson). The vaccinations were tolerated well with no (6) or only mild (9) side effects, which included mild fever, malaise, melalgia and swelling of axial lymph nodes. One patient suffered a generalized seizure two weeks after receiving Janssen® after being seizure-free for the year prior to the vaccination.

The vaccinated patients generally did not become infected with SARS-CoV-2 during the course; only one patient developed an infection with SARS-CoV-2 after vaccination (Janssen®).

9 patients were found to be infected with SARS-CoV-2. 8 patients were unvaccinated at the time of infection, 2 of whom received vaccination later.

One patient had received a vaccination with a vector vaccine prior to infection.

Of the 9 patients tested positive for SARS-CoV-2, one patient remained without symptoms. 3 patients suffered mild symptoms of an upper respiratory tract infection lasting for up to 2 weeks. 5 patients were admitted to hospital for supportive treatment for respiratory and neurological affections.

The hospitalization rate of patients in the same age group without preexisting conditions is described as significantly lower (Vygen-Bonnet et al. 2021). Treatment included nasal cannula oxygen (2), intravenous antibody therapy (2) and intravenous anticonvulsive medication (2).

One patient was admitted to an intensive care unit due to a prolonged generalized seizure. Patients were discharged after 1 to 9 days. All patients recovered without any residual symptoms regardless of the severity of the infection. No case of Long COVID was reported.

Conclusions: Our results clearly show that LD patients have an increased risk of needing hospitalization for SARS-CoV-2 infection compared to people in the same age group without preexisting conditions. Vaccinations against SARS-CoV-2 seem to be tolerated well and safe in LD patients but more data are needed.



446

Loss-of-function-Varianten in DNM1 verursachen nur im biallelicen Zustand eine spezifische Form von Entwicklungs- und epileptischer Enzephalopathie

Knut Brockmann¹, Gökhan Yigit¹, Ruth Sheffer², Muhannad Daana³, Yun Li¹, Bernd Wollnik¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ³Clalit Health Services, Tel Aviv, Israel

Hintergrund: Entwicklungsbedingte Epileptische Enzephalopathien (developmental and epileptic encephalopathies, DEE) stellen eine Gruppe schwerer neurologischer Erkrankungen dar, die durch das Auftreten refraktärer Anfälle im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit gekennzeichnet sind und mit einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung oder -regression einhergehen. DEEs sind genetisch heterogen. Bislang wurden mehr als 80 verschiedene genetische Subtypen identifiziert, darunter DEE31, die durch heterozygote Missense-Varianten in DNM1 verursacht wird.

Methoden: Wir führten eine detaillierte klinische Charakterisierung von zwei nicht verwandten Patienten mit DEE durch und nutzten die Gesamt-Exom-Sequenzierung, um ursächliche Varianten bei diesen Personen zu identifizieren. Die identifizierten Varianten wurden auf Kosegregation in den jeweiligen Familien getestet.

Ergebnisse: Wir schlossen pathogene Varianten in bekannten, DEE-assoziierten Genen aus. Wir identifizierten homozygote Nonsense-Varianten im DNM1-Gen, c.97C>T; p.(Gln33*) in Familie 1 und c.850C>T; p.(Gln284*) in Familie 2, was darauf hindeutet, dass biallelische pathogene loss-of-function Varianten in DNM1 DEE verursachen.

Schlussfolgerungen: Unsere Beobachtung, dass homozygote loss-of-function Varianten in DNM1 DEE verursachen, erweitert das Spektrum der pathogenen Varianten in DNM1. Alle Eltern, die heterozygote Träger der identifizierten loss-of-function-Varianten waren, waren gesund und zeigten keine klinischen Symptome, was darauf hindeutet, dass die Art der Mutation in DNM1 das Vererbungsmuster bestimmt.

575

Mutationen an Natriumkanälen als Ursache von Schmerzkrankungen

Annegret Quade¹, Ingo Kurth², Roman Rolke³, Barbara Namer⁴, Angelika Lampert⁴, Maike Dohrn^{5,6}, Joachim Weis⁷, Martin Häusler¹

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Med. Fak. RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ²Institut für Humangenetik, Med. Fak. RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ³Klinik für Palliativmedizin, Med. Fak. RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ⁴Institut für Physiologie, Med. Fak. RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ⁵John P. Hussman Institute for Human Genomics and Department of Human Genetics, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida, USA, Miami, United States; ⁶Klinik für Neurologie Med. Fak. RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ⁷Institut für Neuropathologie, Med. Fak. RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Schmerzen und Empfindungsstörungen sind im Kindes- und Jugendalter häufig. Eine seltene Differentialdiagnose ist die Small Fiber Neuropathie (SFN), die durch eine Schädigung im Bereich dünn myelinisierter A δ - und C-Fasern verursacht wird. Neben Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus) oder Toxinen (z. B. Chemotherapie) sind bei Kindern und Jugendlichen insbesondere genetische Ursachen, wie Natriumkanalmutationen (Nav 1.7, Nav 1.8, Nav 1.9), zu berücksichtigen.

Ziele: Diese neuropädiatrische Teilstudie ist Teil einer klinischen Forschergruppe der RWTH Aachen zu neuropathischen Schmerzen. Sie hat folgende Ziele:

i. Identifikation von Patienten und Patientinnen mit möglichen Mutationen in Nav1.7, Nav 1.8, Nav 1.9;

ii. Klinische Charakterisierung und Klassifikation aller eingeschlossenen Patienten und Patientinnen mit neuropathischen Schmerzen sowie Erstellung von Genotyp-Phänotyp Korrelationen.

iii. Erstellung eines Registers mit allen, insbesondere auch nicht-klinischen Daten. Korrelation von einzelnen genetischen Varianten mit dem Phänotyp, um weiterer Biomarker zur Erleichterung der Diagnosestellung zu identifizieren.

Methoden: Identifikation von Kindern und Jugendlichen mit auffälligem Schmerzempfinden oder autonomer Dysfunktion mit Beginn in Kindheit und Jugend ohne klare Ursache oder Large-Fiber-Neuropathie. Screening dieses Kollektivs mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und Fragebögen sowie Durchführung einer quantitativen sensorischen Testung (QST). Einschluss von Probanden mit wahrscheinlicher SFN, klinische Phänotypisierung, Exom-Sequenzierung und ggf. Gewinnung pluripotenter Stammzellen. Ggf. weitere Untersuchung und Modellierung gefundener Mutationen in grundlagenwissenschaftlichen Arbeitsgruppen.

Ergebnisse: Bisher wurden 51 (35 weiblich, 16 männlich) Kinder und Jugendliche gescreent. Davon wurden 20 (13 weiblich, 7 männlich, Durchschnittsalter 12,4 Jahre) in die Studie eingeschlossen. 16 zeigten ein verstärktes, 4 ein vermindertes Schmerzempfinden. Bei 3 von 4 untersuchten Patienten und Patientinnen fand sich eine verminderte intradermale Nervenfaserdichte in der Hautbiopsie. Nur eine zeigte eine klassische Erythromelalgie. Bei fünf fanden sich genetisch Natriumkanal-Varianten, bei einem wurde genetisch eine McArdle-Erkrankung diagnostiziert. Bei der Mehrzahl besteht eine erhebliche Krankheitsbelastung.

Schlussfolgerungen: Bei Schmerz- und Empfindungsstörungen im Kindes- und Jugendalter sollte stets an eine SFN gedacht werden. Zusätzlich zur klassischen Erythromelalgie führen vermutlich auch genetische Varianten in Natriumkanalgenen zusammen mit weiteren Faktoren zu Störungen des Schmerzempfindens. Die im Jugendalter oft uncharakteristische Symptomatik, die klinische Überlappung zu somatoformen Erkrankungen und das geringe Wissen zur pädiatrischen SFN erschweren die Diagnosestellung und erfordern die Entwicklung angepasster diagnostischer Algorithmen.

Gerne können Sie Kinder und Jugendliche mit Schmerzstörungen, bei denen Sie eine SFN vermuten, bei uns vorstellen.

606

Das genetische Spektrum der kongenitalen okulären motorischen Apraxie Typ Cogan

Simone Schröder¹, Gökhan Yigit¹, Yun Li¹, Eugen Boltshauser², Bernd Wollnik¹, [Knut Brockmann](#)¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz

Hintergrund: Der von Cogan 1952 geprägte Begriff „congenital ocular motor apraxia“ (COMA) bezeichnet die Unfähigkeit, willkürliche Augenbewegungen mit schnellen Blickwechseln, sogenannte Sakkaden, auszuführen. Während einige Autoren die COMA als nosologische Entität betrachten, gibt es immer mehr Belege dafür, dass es sich lediglich um ein neurologisches Symptom mit ätiologischer Heterogenität handelt. Im Jahr 2016 berichteten wir über eine Beobachtungsstudie an einer Kohorte von 21 Patienten und Patientinnen, bei denen eine COMA diagnostiziert wurde.

Eine gründliche Neubewertung der cMR-Tomographien dieser 21 Personen ergab bei 11 von ihnen ein neu entdecktes Molar Tooth Sign (MTS), was zu einer diagnostischen Neuuzuordnung als Joubert-Syndrom (JBTS) führte. Spezifische MRT-Merkmale bei zwei weiteren Personen wiesen auf ein Poretti-Boltshauser-Syndrom (PBS) bzw. eine Tubulinopathie hin. Bei acht Patienten und Patientinnen konnte keine genauere Diagnose gestellt werden.

Ziele: Wir verfolgten diese Kohorte mit dem Ziel, die eindeutige genetische Grundlage der COMA bei jedem dieser Patienten und Patientinnen zu klären.

Ergebnisse: Mithilfe eines Kandidatengen-Ansatzes, molekulargenetischer Panels oder Exom-Sequenzierung konnten wir bei 17 von 21 Patienten und Patientinnen mit COMA ursächliche molekulargenetische Varianten nachweisen. Bei neun der elf Patienten und Patientinnen, bei denen aufgrund neu erkannter MTS im cMRT ein JBTS diagnostiziert wurde, fanden wir pathogene Mutationen in fünf verschiedenen Genen, die bekanntermaßen mit JBTS assoziiert sind, darunter *KIAA0586*, *NPHP1*, *CC2D2A*, *MKS1* und *TMEM67*.



Bei zwei Personen ohne eindeutiges MTS im MRT wurden pathogene Varianten in *NPHP1* bzw. *KIAA0586* nachgewiesen, was zur Diagnose JBTS Typ 4 bzw. 23 führte. Drei Patienten und Patientinnen trugen heterozygote trunkierende Varianten in *SUFU* und sind die ersten Beispiele für eine neu identifizierte autosomal-dominant vererbte form des JBTS.

Die klinischen Diagnosen PBS und Tubulinopathie wurden durch den Nachweis ursächlicher Varianten in *LAMA1* bzw. *TUBA1A* bestätigt. Bei einer Patientin mit normalem MRT führten biallelische pathogene Varianten in *ATM* zur Diagnose einer Ataxia-Telangiectasia Variante. Bei den übrigen vier Patienten und Patientinnen, von denen zwei im cMRT ein eindeutiges MTS zeigten, konnten durch Exom-Sequenzierung keine ursächlichen genetischen Varianten nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen eine ausgeprägte ätiologische Heterogenität der COMA. Bei 81 % (17/21) der Patienten und Patientinnen unserer Kohorte wurden ursächliche Mutationen nachgewiesen, neun verschiedene Gene sind betroffen, hauptsächlich Gene, die mit JBTS assoziiert sind.

630

Variante unklarer Signifikanz – wie gehe ich damit um?

Teresa Neuhan¹, Angela Abicht²

¹MGZ- Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland; ²MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland

Hintergrund: Um beurteilen zu können, ob eine genetische Variante die Ursache einer Mendelschen Erkrankung ist oder nur eine harmlose Normvariante, gibt es in der genetischen Diagnostik das Klassifizierungssystem des American College of Medical Genetics (ACMG). Varianten werden nach genau definierten Kriterien in 5 Klassen eingeteilt: Klasse 1 (Normvariante), Klasse 2 (wahrscheinliche Normvariante), Klasse 3 (Variante unklarer Signifikanz), Klasse 4 (wahrscheinlich pathogene Variante), Klasse 5 (pathogene Variante). Gerade in der Exomsequenzierung oder bei größeren Panel-Untersuchungen gibt es immer wieder Varianten, die aufgrund der aktuellen Datenlage mit ausreichender Sicherheit weder als Normvariante noch als pathogen bewertet werden können und damit dann als Varianten unklarer klinischer Signifikanz (VUS) zu berichten sind.

Fragstellung: Im klinischen Alltag besteht oft Unsicherheit, wie mit einem genetischen Befund umzugehen ist, in dem eine Variante unklarer klinischer Varianz (VUS) aufgeführt ist.

Methode und Ergebnisse: An praktischen Fallbeispielen wird erarbeitet, welche Möglichkeiten dem Behandelnden oder auch dem genetischen Labor in dieser Situation zur Verfügung stehen: Von zentraler Bedeutung ist die Einbeziehung des individuellen klinischen Bildes. Ist das Gen mit einem distinkten Phänotyp assoziiert, der bei dem Patienten oder der Patientin klinisch erkennbar ist oder gibt es weitere Untersuchungen (z. B. Bildgebung, Stoffwechseluntersuchungen) die eine bessere Bewertung zulassen? In welchen Fällen ist eine Segregationsanalyse mit einer Untersuchung weiterer betroffener oder gesunder Familienangehöriger informativ? Welche funktionellen Laboruntersuchungen können vielleicht eine Pathogenität untermauern und wo sind die Grenzen? Was ist eine „Hot-VUS“ und wann hilft ein „Data-Sharing“? Und schließlich, wenn eine VUS sich nicht weiter abklären lässt, was sind die „Dos und Don'ts“ in der Kommunikation mit dem Patienten oder der Patientin und im weiteren diagnostischen Krankheitsmanagement.

Schlussfolgerungen: Varianten unklarer Signifikanz bedürfen einer intensiven Zusammenarbeit zwischen Behandelndem und Humangenetikern und Humangenetikerinnen, um sie richtig einschätzen und kommunizieren zu können.

X-linked Variations in *SHROOM4* are implicated in Multiple Congenital Anomalies - Expansion of the Phenotype of a Neurodevelopmental Disorder

Caroline Kolvenbach¹, Isabelle Thiffault², Maria Szczepańska³, Marcin Zaniew⁴, Piotr Adamczyk⁵, Allan Bayat⁶, Holger Thiele⁷, Katrin Hinderhofer⁸, Ute Moog⁸, Walid Fazeli⁹, Phillip Grote¹⁰, Benjamin Odermatt¹, Heiko Reutter¹¹, Gabriel Dworschak^{1,9,12}

¹Institute of Anatomy, Medical Faculty,, University of Bonn, Bonn, Deutschland; ²Genomic Medicine Center, Children's Mercy Hospital, Kansas City, United States; ³Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Zabrze, Poland; ⁴Department of Pediatrics, University of Zielona Góra, Zielona Góra, Poland; ⁵Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ⁶Department of Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark; ⁷Cologne Center for Genomics, University Hospital Cologne, Cologne, Deutschland; ⁸Institute of Human Genetics, Heidelberg University, Heidelberg, Deutschland; ⁹Department of Neuropediatrics, University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ¹⁰Institute of Cardiovascular Regeneration, Center for Molecular Medicine, Goethe University,, Frankfurt am Main, Deutschland; ¹¹Division of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ¹²Institute of Human Genetics, Medical Faculty, University of Bonn, Bonn, Deutschland

Background: *SHROOM4* plays an important role in cytoskeletal modification and development of the early nervous system. Previously, single nucleotide variants (SNVs) and copy number variations (CNVs) in *SHROOM4* have been associated with the neurodevelopmental disorder Stocco dos Santos syndrome, but not with congenital anomalies of the urinary tract, the visceral, or the cardiovascular system.

Methods: Exome sequencing and CNV analyses besides expression studies in zebrafish and mouse and *knockdown* experiments using a splice blocking Morpholino in zebrafish were performed to study the role of *SHROOM4* during embryonic development.

Results: We identified potentially disease-causing variations (SNVs and CNVs) in *SHROOM4* in six individuals from four families with multiple congenital anomalies affecting the urinary tract (6/6), the anorectal (2/6), the cardiovascular (2/6), and central nervous systems (4/6). Embryonic mouse and zebrafish expression studies showed *Shroom4* expression in the upper and lower urinary tract, the developing cloaca, the heart, and the central nervous system. *Knockdown* studies in zebrafish larvae showed pronephric cysts, anomalies of the cloaca and the heart, decreased eye-to-head ratio, and higher mortality compared to controls. These phenotypes could be rescued by co-injection of human wild-type *SHROOM4* mRNA and Morpholino.

Conclusion: The identified SNVs and CNVs in affected individuals with congenital anomalies of the urinary tract, the anorectal, the cardiovascular, and central nervous systems and subsequent embryonic mouse and zebrafish studies suggest *SHROOM4* as an important developmental gene for different organ systems. Our data expands the previously reported phenotypic spectrum of *SHROOM4*-variation beyond a pure neurodevelopmental disorder.



767

De Novo Mutation im SETD1A-Gen verursacht epileptische Encephalopathie mit Continuous Sharp and Slow Waves during Slow Sleep und Sprachentwicklungsstörung bei einem 5-jährigen Mädchen mit Adipositas und MC4-Rezeptordefekt

Natalie Bechtel¹, Cornelia Köhler¹, Charlotte Thiels¹, Sabine Hoffjan², Michaela Kleber³, Christine Bauer⁴, Saskia Biskup⁴, Gabriela Mansour¹, Thomas Lücke¹

¹Katholisches Klinikum Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Bochum, Deutschland; ²Ruhr Universität Bochum, Humangenetik, Bochum, Deutschland; ³Praxis für Kinderendokrinologie, Bochum, Deutschland; ⁴Zentrum für Humangenetik Tübingen, Tübingen, Deutschland

Fallbericht: Eine 5-jährige Patientin mit vorbekannter Sprachentwicklungsstörung stellt sich mit dem ersten fokal motorischen zu bilateral konvulsivem Anfall vor. Das EEG zeigt bilaterale rolandiforme Foci, im Schlaf-EEG hochamplitudige, generalisierende Sharp Slow Waves in 70% der Zeit. Das cMRT ist unauffällig, der IQ im Grenzbereich Lernschwäche/unterer Normbereich. Im Krankheitsverlauf Statusneigung und Entwicklung einer epileptischen Encephalopathie mit Continuous Sharp and Slow Waves during Slow Sleep (CSWS). Therapieversuche mit Sultiam, Levetiracetam, Brivaracetam, Ethosuximid und Clobazam in niedriger Dosierung zeigen unzureichende Wirksamkeit. Unter Dexamethasonpuls-therapie (20mg/kgKG/d über 3d alle 28d) Abnahme der Spike-Wave-Dichte im Schlaf bei persistierendem CSWS-Bild. Unter Intensivierung (Prednisolon 20mg/kgKG an 3/7d über 4 Wochen) und Eindosierung von Valproat verbesserte Anfallssituation und Durchbrechen des CSWS, jedoch keine EEG-Sanierung. Aufgrund deutlicher Gewichtszunahme unter Therapie und Adipositas permagna Ausschleichen der Steroide mit erneuter EEG-Verschlechterung und dennoch weiterer Gewichtszunahme.

Bereits geringe Zonisamiddosen führen zu Nebenwirkungen. Unter modifizierter Atkins Diät (MAD) zeigt sich in der ersten Kontrolle eine erneute Verbesserung der Klinik, des EEG-Bildes und eine Gewichtsreduktion. Genetisch erfolgt der Nachweis einer als wahrscheinlich pathogen Klassifizierten de novo Variante im SETD1A-Gen (c.3545del C; p.Pro1182Leufs*80 het.) mit Leserasterverschiebung und vorzeitigem Stopp Codon, sowie eine dominante Variante im MC4R-Gen mit variabler Penetranz.

Eising et al. beschreiben Sprachentwicklungsstörungen bei SETD1A Gen-Varianten, Yu et al. Epilepsien in den ersten beiden Lebensjahren und Störungen der kortikalen Migration oder Synaptogenese im Mausmodell für verschiedene Mutationen. SETD1A knockout führt in Tumor-Zellen zu einer verringerten Glykolyse (Wu et al.). Über einen Kausalzusammenhang der positiven Wirkung der MAD durch eine verbesserte Energiebereitstellung bei alternativer Substratzufuhr durch Ketonkörper lässt sich somit spekulieren.

Nach unserem Wissen ist dies der erste Fallbericht zu einer SETD1A-assoziierten epileptischen Encephalopathie mit CSWS. In unserem Fall erschwert die Adipositas permagna, die durch den zusätzlichen MC4-Rezeptor-Defekt begünstigt wird, die Therapie. Eine erste Therapiekontrolle unter modifizierter Atkins-Diät zeigt eine Wirksamkeit, der Langzeittherapieerfolg bleibt abzuwarten.

Yu X, Yang L, Li J, Li W, Li D, Wang R, Wu K, Chen W, Zhang Y, Qiu Z, Zhou W. De Novo and Inherited SETD1A Variants in Early-onset Epilepsy. *Neurosci Bull.* 2019 Dec;35(6):1045-1057. doi: 10.1007/s12264-019-00400-w. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31197650; PMCID: PMC6864154.

Eising, E., Carrion-Castillo, A., Vino, A. et al. A set of regulatory genes co-expressed in embryonic human brain is implicated in disrupted speech development. *Mol Psychiatry* 24, 1065–1078 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0020-x>

Wu J, Chai H, Xu X, Yu J, Gu Y. Histone methyltransferase SETD1A interacts with HIF1α to enhance glycolysis and promote cancer progression in gastric cancer. *Mol Oncol.* 2020 Jun;14(6):1397-1409. doi: 10.1002/1878-0261.12689. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32291851; PMCID: PMC7266269.

Translation into clinical routine: genome sequencing and gene burden analyses support diagnosis and gene identification in neurological disorders

Tobias Haack¹, Marc Sturm¹, Joohyun Park¹, Benita Menden¹, Rebecca Buchert¹, Olga Kelemen¹, German Demidov¹, Claudia Dufke¹, Andreas Dufke¹, Stephan Ossowski¹, Olaf Riess¹

¹University of Tuebingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tuebingen, Deutschland

Objectives: Implementation of full genome sequencing (GS) in routine diagnostics is the next logical step to address the diagnostic gap in rare disease genetics. Together with improved bioinformatic algorithms to detect genomic variation and cohort-based gene burden analyses it has the potential to identify novel disease mechanisms and genes. However, the application of GS on a routine basis is challenged by laboratory, bioinformatic, interpretation, and financial issues. We report on our single center's experience with genome-based analyses in regular care including new disease factors identified by expanded analyses.

Methods: From 2019 on, we performed in the setting of a tertiary care center PCR-free short read genome sequencing on a total of 3,300 probands. About 70 % of index cases presented with neurological clinical features and in 30 % disease onset was in infancy. The detection of SNVs/InDels, CNVs, and SVs was improved by newly developed and/or implemented algorithms and we systematically benchmarked the evaluation of repeat expansions. In-house GS and exome datasets were stratified for HPO phenotypes and gene burden analyses were performed to test for enrichment of rare genetic variants.

Results: Several modifications were needed to improve the decision support system for clinical variant interpretation beyond the coding regions for SVs, CNVs, MEIs, and REs. The entire pipeline for genome-based genetic testing was validated and received DAkks accreditation according to DIN EN ISO 15189. Amongst the firm genetic diagnoses, 20 – 25 % of the disease-causal variants were not the "classical" SNVs or InDels in coding regions. While improving the diagnostic yield in genes previously associated with rare neurological phenotypes, our cohort analyses together with subsequent matchmaking provide firm evidence for the implication of an additional three genetic factors to be involved in neurological / neurodevelopmental disorders.

Conclusions: Translation of GS from research into clinical routine is feasible but requires the concerted action of scientist, medical doctors, bioinformaticians, and health care managers. Our study indicates that GS has benefits in the detection of almost all types of genetic variation and that these findings translate into additional diagnoses.

However, we are still far from understanding and fully exploiting the wealth of information provided by a full genome's sequence. Amongst others, small numbers of uniformly processed genome datasets and shortage of trained genome analysts are major hurdles for a rollout of GS on a national scale. Gene-agnostic cross-disease gene burden analyses have the potential to inform the diagnostic workup of single probands and efficiently translate bona fide research candidate genes into diagnostic-grade disease genes.



789

Utility of whole genome sequencing for neurodevelopmental disorders and epilepsies – experience from the undiagnosed disease project "Bavarian Genomes"

Matias Wagner^{1,2}, Theresa Brunet¹, Michael Zech¹, Melanie Brugger¹, Katharina Mayerhanser¹, Reka Kovacs-Nagy¹,

Katharina Vill², Heike Weigand-Brunnhölzl², A. Sebastian Schröder², Alexandra Sitzberger², Kristina Huß²,

Franziska Kusser², Timo Roser², Wolfgang Müller-Felber², Iris Hannibal², Astrid Blaschek², Florian Heinen²,

Riccardo Berutti¹, Elisabeth Graf¹, Volker Mall³, Julia Hoefele¹, Christine Makowski⁴, Ingo Borggräfe², Thomas Meitinger¹

¹Institute of Human Genetics, Munich, Deutschland; ²Division of Pediatric Neurology, University Hospital LMU Munich,

München, Deutschland; ³Chair of Social Pediatrics, TUM School of Medicine, München, Deutschland; ⁴Department of

Pediatrics, Technical University of Munich, München, Deutschland

Hintergrund: Umfangreiche molekulargenetische Analysemethoden haben in den letzten Jahren enorm zum Verständnis von neuronalen Entwicklungsverzögerungen beigetragen. Da insbesondere das phänotypische Spektrum in der Regel wenig spezifisch ist, hat die Exomsequenzierung einen hohen Stellenwert in der diagnostischen Abklärung erlangt. Dennoch kann nur in ca. 40% der Fälle eine molekulargenetische Diagnose gestellt werden. Die Genomsequenzierung erlaubt – im Vergleich zur Exomsequenzierung – die Detektion von nicht-kodierenden Sequenzvarianten, komplexe strukturelle Aberrationen und zu einem gewissen Grad von Repeat-Expansionen.

Das Projekt „Bavarian Genomes“ gründet auf einer Vernetzung der Zentren für Seltene Erkrankungen in Bayern und hat das Ziel, krankheitsursächliche Sequenzvarianten im Genom von mindestens 1.000 Patienten und Patientinnen mit einer seltenen Erkrankung aber genetisch unklarer Diagnose zu identifizieren. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf Kindern mit neuronalen Entwicklungsstörungen und Epilepsien.

Ziele: „Bavarian Genomes“ stellt eines der ersten Genomprojekte im deutschsprachigen Raum dar und etabliert die Genomsequenzierung als molekulargenetische Methode der Wahl für die Diagnostik seltener Erkrankungen. Weiter wird eine zentrale Sequenzierung und Datenprozessierung am Leibniz-Rechenzentrum mit einer patientennahen dezentralen Auswertung der Sequenzdaten als Vorbild für andere nationale Projekte erprobt.

Fragestellung: Es soll der zusätzliche Nutzen einer Genomsequenzierung gegenüber der Exomsequenzierung bei neuronalen Entwicklungsstörungen und Epilepsien evaluiert werden. Darüber hinaus stellte eine Fragestellung dar, welchen Mehrwert die Methoden Optical Genome Mapping, RNA-Sequenzierung und Proteomanalyse in der ätiologischen Aufklärung einnehmen.

Methoden: 1000 Patienten und Patientinnen mit seltenen Erkrankungen werden an den fünf universitären Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE) rekrutiert. Die folgenden Analysen und Ergebnisse beschränken sich auf Patienten und Patientinnen mit neuronalen Entwicklungsstörungen und Epilepsien, die am ZSE der TUM oder LMU rekrutiert wurden. Die Indikation zum Studieneinschluss wurde in interdisziplinären und inter-universitären Fallkonferenzen gestellt. Es erfolgte eine Trio-Genomsequenzierung unter Einbeziehung der Eltern. Wenn Fibroblasten verfügbar waren, erfolgte zusätzlich eine RNA-Sequenzierung sowie eine Proteomanalyse. In ausgewählten Fällen wurde das Optical Genome Mapping zur Detektion von strukturellen Varianten und Repeat-Veränderungen durchgeführt.

Ergebnisse: 56 Trios wurden bisher rekrutiert, von 25 Indexpatienten liegen Fibroblasten für eine Multi-Omics Analyse vor. In der aktuellen Studie wird vorgestellt, bei wie vielen Patienten und Patientinnen die Genomanalyse einen zusätzlichen Beitrag in der ätiologischen Abklärung liefert, welcher Prozentsatz an gelösten Fällen Varianten in intronischen Bereichen, strukturelle Varianten, Repeat Expansionen bzw. kodierende Varianten, die initial fehlinterpretiert wurden aufweisen.

Schlussfolgerungen: Die Genomsequenzierung stellt den nächsten diagnostischen Schritt für Patienten und Patientinnen mit seltenen neuronalen Entwicklungsstörungen und Epilepsien dar, die durch eine Exomsequenzierung ätiologisch nicht geklärt werden können. Eine zentrale Sequenzierung und Datenprozessierung bietet die notwendige Analysequalität und gewährleistet in Kombination mit einer dezentralen Auswertung die Spezifität der Ergebnisse. Multi-Omics Analysen sind für die korrekte Interpretation von nicht-kodierenden genomischen Varianten notwendig.

Spektrum und klinische Relevanz der Symptome SCN2A-assoziiierter Erkrankungen: Erste Daten der International SCN2A Natural History Study.

Markus Wolff¹, Walid Fazeli², Michael Alber³, Jill Rodda⁴, Katherine Howell⁴, Ingrid Scheffer⁵

¹Vivantes Klinikum Neukölln, Zentrum für Sozial- und Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Tübingen, Deutschland; ⁴Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, Australia; ⁵Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Royal Children's Hospital, and Florey Institute, Melbourne, Australia

Hintergrund: Mutationen im Natriumkanal-Gen *SCN2A* werden in zunehmender Häufigkeit als Ursache von Epilepsien und / oder Entwicklungsstörungen im Säuglings- und Kindesalter identifiziert. Unser internationales Netzwerk hat eine Natural History Study initiiert, die Daten zu Manifestation und Verlauf von *SCN2A*-assoziierten Erkrankungen sammelt. Die Daten sollen als Grundlage für Studien mit neuen präzisionsmedizinischen Therapien dienen.

Ziele: Vorstellung und erste Analysen der bisher erhobenen Daten zu Spektrum, Häufigkeit und klinischer Relevanz der Symptome *SCN2A*-assoziiierter Erkrankungen.

Methoden: Die International *SCN2A* Natural History Study (NHS) erhebt seit etwa zwei Jahren systematisch Daten von Kindern mit *SCN2A*-assoziierten Erkrankungen mittels standardisierter Elternfragebögen sowie Auswertung medizinischer Unterlagen. In dieser Querschnittsstudie wurden Daten des NHS Baseline Assessments ausgewertet. Die Eltern der Patienten und Patientinnen wurden gebeten, die Bedeutung bzw. den Schweregrad von sieben definierten Symptomen zu bewerten: Epileptische Anfälle, kognitive Entwicklungsstörung / Geistige Behinderung, Verhalten, Irritabilität, Bewegungsstörung, Schlaf sowie gastrointestinale Probleme. Dabei wurde eine Skala von null (kein Problem) bis 10 (schwer beeinträchtigendes Problem) vorgegeben. Die Häufigkeit der Symptome (mit Score > 0) sowie die jeweils am stärksten beeinträchtigenden Symptome wurden ausgewertet.

Ergebnisse: Daten von 61 betroffenen Kindern (mittleres Alter 6,6 Jahre) wurden ausgewertet. 48 Kinder (79 %) hatten aktuell oder anamnestisch eine Epilepsie. 58/61 (95 %) hatten eine Entwicklungsstörung, und 22/61 (36 %) hatten eine Bewegungsstörung. Von den sieben abgefragten Symptomkomplexen wurden im medianen Schnitt bei den 61 Kinder fünf als vorhanden bzw. auffällig beschrieben (Range 0-7). 37 (61 %) werteten die Entwicklungsstörung als eines der größten Probleme. Irritabilität, Verhalten, Schlaf und gastrointestinale Symptome wurden in jeweils > 60 % der Patienten und Patientinnen als Problem berichtet. 34/61 Eltern beschrieben Symptome außerhalb von Epilepsie oder Entwicklungsstörung als aktuell eines der größten Probleme für ihr Kind.

Schlussfolgerungen: Neben Epilepsie und Entwicklungsstörung zeigen sich bei den meisten Betroffenen fast immer weitere relevante Symptome. Diese können schwerwiegend sein und sind in über der Hälfte der Fälle auch dominierend. Das Erkennen und das Wissen um die polysymptomatische Natur *SCN2A*-assoziiierter Erkrankungen ist wichtig sowohl für die individuelle klinische Versorgung als auch für ein adäquates Design von Therapiestudien, insbesondere im Hinblick auf zukünftige präzisionsmedizinische Ansätze.



818

Spielen mechanosensitive Ionenkanäle bei der Entwicklung des Myelins eine Rolle? Kasuistik eines Patienten mit einer de-novo-Variante im TMEM63B-Gen

Theresa Brunet¹, Wolfgang Müller-Felber², Thekla Getzinger³, Melanie Brugger¹, Andreas Greiner³, Ingo Borggräfe²,
Celina von Stuelpnage^{2,4}

¹Institut für Humangenetik, Technische Universität München, Medizinische Fakultät, München, Deutschland; ²1. Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie iSPZ Hauner, München, Deutschland; ³Kinderklinik, RoMed Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Deutschland; ⁴Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg, Österreich

Hintergrund: Mechanisch aktivierte Ionenkanäle wandeln physikalische Kräfte in elektrische Signale um. Die Beteiligung von mechanosensitiven Ionenkanälen an menschlichen Krankheiten ist nur wenig bekannt, trotz der Bedeutung dieser Funktion. Ein Vertreter von mechanisch aktivierten Ionenkanälen ist die Familie der Transmembranproteine 63 (TMEM63), welche die drei Proteine TMEM63A, TMEM63B und TMEM63C umfasst. Von den korrespondierenden drei Genen ist bislang lediglich *TMEM63A* als Ursache einer monogenen Erkrankung charakterisiert: So wurden 4 Patienten und Patientinnen mit einer heterozygoten Missense-Variante in *TMEM63A* beschrieben. Sie zeigten klinisch einen angeborenen Nystagmus, eine motorische Entwicklungsverzögerung und in Serien-Scans des Säuglingsalters eine unzureichende Myelinisierung, so dass die Diagnose Pelizaeus-Merzbacher Erkrankung gestellt wurde.

Im Verlauf zeigten diese Patienten und Patientinnen eine erhebliche Verbesserung ihrer Neurologie und Entwicklung. 3/4 dieser Patienten und Patientinnen, zeigten nach dem Alter von vier Jahren eine fast vollständige Rückbildung ihres Myelin-Defizits. In großen Kohortenstudien zu neuronalen Entwicklungsstörungen (PMID: 32005800, 28135719, 28191890) wurde *TMEM63B* bereits als neues Krankheitsgen vorgeschlagen, allerdings fehlen bis dato funktionelle Daten und detaillierte Patientenbeschreibungen. Wir stellen hier einen 3,5 Jahre alten Jungen mit einer *de-novo*-Variante in *TMEM63B* vor.

Patient: 3,5 J. alter Junge, 2. Kind nicht-konsanguiner gesunder Eltern. Termingeburt per sekundärer Sectio nach unauffälliger Schwangerschaft. Regelrechte Geburtsmaße und APGAR. Bereits am ersten Lebenstag unklare Zyanoseepisoden, sowie rezidivierende Apnoen, mit notwendiger Coffeintherapie. In der neurologischen Untersuchung fiel postnatal lediglich ein gesteigerter Muskeltonus auf. EEGs zu diesem waren Zeitpunkt unauffällig. Im cMRT zeigte sich eine ausgeprägte Balkenhypogenese. Das durchgeführte Stoffwechsel-Workup, wie auch die TORCH Serologie waren unauffällig. Auffällig war lediglich ein Icterus präcox mit einem Bilirubinwert von 11,1 mg/dl am 1. Lebenstag, der drei Zyklen Phototherapie erforderte. Im weiteren Verlauf fiel bei dem Patienten und Patientinnen ein Nystagmus, persistierender Sklenikerus, sowie eine ausbleibende motorische Entwicklung des floppy Infant auf (Entwicklungsalter mit 7 und 26 Monaten jeweils entsprechend 1-2 Monate). In der augenärztlichen Untersuchung zeigte sich eine Optikusatrophie bds. bei fehlenden VEP.

Im Alter von 4 Monaten kam es zu einer Kopfumfangszunahme (73.->86.Perz.). Das daraufhin durchgeführte cMRT zeigte eine progrediente Hirnatrophie und eine Arachnoidalzyste links temporal. Ein CDG Syndrom wurde ausgeschlossen; die Lumbalpunktion ebenfalls unauffällig. Neu aufgetretene epileptische Anfälle wurden mit Levetiracetam behandelt. Mit 8 Monaten entwickelte der Patient ein West-Syndrom, das gut mit Steroiden und Vigabatrin therapiert werden konnte. Bei klinischer Anfallsfreiheit wurde Vigabatrin mit 14 Monaten beendet.

Mit 18 Monaten kam es zu einer erneuten Anfallsverschlechterung und add-on Therapie zunächst mit Oxcarbazepin, dann mit Valproinsäure. Ein Verlaufs-MRT mit 21 Monaten zeigte eine weiterhin zunehmenden Hirnatrophie. Zur weiteren Klärung wurde eine Single-Exomsequenzierung durchgeführt, welche eine heterozygote Missense-Variante in dem Kandidatengen *TMEM63B* erbrachte. Die anschließende elterliche Sanger-Sequenzierung bestätigte die *de-novo*-Entstehung der Variante.

Schlussfolgerungen: Im Gegensatz zu den vier beschriebenen Patienten und Patientinnen mit einer Variante im *TMEM63A*-Gen ist unser Patient mit einer *TMEM63B*-Variante mit einer schwersten globalen Entwicklungsverzögerung im Rahmen einer epileptischen Enzephalopathie schwerer betroffen. In wiederholten MRTs zeigte er keine Rückbildung des

Myelindefizits, sondern eine progrediente Hirnatrophie. Zusammenfassend denken wir, dass mechanosensitive Ionenkanäle bei der Entwicklung des Myelins eine bisher nicht beachtete Rolle spielen. Zur weiteren Einschätzung des klinischen Spektrums sind weitere Patienten und Patientinnen mit Varianten in *TMEM53B* nötig, die wir hoffen über diese Kasuistik zu finden.

842

Bewegungsstörung mit Hyperekplexie als neues *GRIA3*-assoziiertes Krankheitsbild

Laura Hecher¹, Tatjana Bierhals², Fanny Kortüm², Joenna Driemeyer¹, Jessica Johannsen¹, Jonas Denecke¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neuropädiatrie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Humangenetik, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: *GRIA3* kodiert die Sub-Einheit GluA3 eines AMPA (alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropion-säure) - sensitiven Glutamat-Rezeptors, einem der vorherrschenden exzitatorischen Neurotransmitter-Rezeptoren im menschlichen Gehirn und somit wichtigem Bestandteil der neuronalen Signalweiterleitung. Varianten in dem proteincodierenden Gen sind mit neuropädiatrischen Störungen, insbesondere kognitiver Entwicklungsverzögerung und Epilepsie, aber auch Sehstörungen, Kleinwuchs und fazialen Dysmorphien assoziiert.

Ziele: Die Beschreibung eines neuen und übereinstimmenden Phänotyps in zwei weiblichen Patientinnen mit bislang unbeschriebenen, als pathogen eingestuften Varianten in *GRIA3*.

Methoden: Die klinischen und laborchemischen Daten der beiden Patientinnen wurden anhand der Krankenakte erhoben und analysiert. Eine Trio-Exom-Sequenzierung erfolgte bei beiden Patientinnen und deren Eltern. Genetische und klinische Befunde der Patientinnen und zuvor publizierter Patienten mit pathogenen *GRIA3*-Varianten wurden analysiert und verglichen.

Ergebnisse: Wir berichten von zwei, deutschen Patientinnen nicht konsanguiner Familien, welche sich bereits im neonatalen Alter mit einer schweren Bewegungsstörung mit Dystonie, Dyskinesie und Hyperekplexie, sowie muskulärer Hypertonie und rezidivierenden myoklonischen Episoden, teils mit protrahierter Apnoe und Desaturation präsentierten.

Beide Kinder zeigten im EEG nur vereinzelt eine multiregionale Anfallsbereitschaft, ohne eindeutige Anfallsmuster. Eine soziale Interaktion war gegeben. Beide Patientinnen verstarben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.

Eine Patientin verstarb im Alter von 29 Monaten an einem septisch-hyperinflammatorischem Krankheitsbild.

Die zweite Patientin im Alter von knapp 5 Monaten im Rahmen einer myoklonischen Krise mit Apnoe und Desaturation. Mittels Trio-Exom-Sequenzierung identifizierten wir in beiden Fällen eine *de novo* missense-Variante c.1960G>A [p.(Ala654Thr)] bzw. c.2396G>T [p.(Trp799Leu)] im *GRIA3*-Gen.

Beide Varianten sind bislang in der Literatur nicht beschrieben und werden von *in silico* Vorhersageprogrammen als pathogen klassifiziert. Bislang berichtete *GRIA3*-Varianten wurden überwiegend mit schweren Epilepsien assoziiert. Piard et al. veröffentlichte 2020 vier Patienten und Patientinnen im Alter von 14 bis 24 Jahren mit missense-Variante im *GRIA3*-Gen, die neben einer kognitiven Entwicklungsstörung und Dysarthrie eine wenn auch deutlich mildere Bewegungsstörung mit multifokalen Myoklonien, Chorea und gesteigertem Reflexstatus auswiesen.

Schlussfolgerungen: Neben den bekannten *GRIA3* bedingten neuropädiatrischen Störungen mit schwerer Epilepsie und kognitiver Entwicklungsverzögerung präsentieren wir ein neues *GRIA3*-assoziiertes Krankheitsbild, geprägt durch schwere Bewegungsstörungen mit Dystonie, Dyskinesie und Hyperekplexie. Aufgrund unserer Ergebnisse empfehlen wir *GRIA3*-Varianten als mögliche Differentialdiagnose von Bewegungsstörungen mit Hyperekplexie und myoklonischen Krisen in Betracht zu ziehen. Um die unterschiedlichen Pathomechanismen der verschiedenen Varianten und deren resultierenden Krankheitsbilder zu verstehen, sind weitere funktionelle Studien notwendig.



867

Varianten im YARS1 – Gen als Ursache für globale Entwicklungsstörung, muskuläre Hypotonie, Surditas, Hepatopathie und Dystrophie

Melanie Herrmann¹, Sabine Hoffman², Huu Phuc Nguyen², Ute Grasshoff³, Anjona Schmidt-Choudhury¹, Thomas Lücke¹, Cornelia Köhler¹

¹Universitätskinderklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²Institut für Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ³Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik der Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Der jetzt fünf Jahre alte Junge zeigt eine globale Entwicklungsstörung (SON-IQ 77, freies Gehen möglich) mit fehlender lautsprachlicher Entwicklung bei Kleinwuchs, tiefliegenden Augen und Pectus excavatum. Seit der Geburt bestehen eine Trinkschwäche mit Dystrophie und eine muskuläre Hypotonie. Im Verlauf zeigten sich eine beidseitige Surditas, eine Steatosis hepatis sowie rezidivierende Hypoglykämien. Die Ernährung erfolgt vorwiegend über die PEG.

Untersuchung: In der Genom-Sequenzierung wurden compound heterozygote Varianten im YARS1-Gen identifiziert (c.176T>C, p. (Ile59Thr) und c.181G>A, p. (Asp61Asn)). Das YARS1-Gen codiert für eine Aminoacyl-tRNA – Synthetase, welche eine essenzielle Funktion bei der Translation erfüllt. Mutationen in diesem Gen waren zunächst nur als ursächlich für eine seltene autosomal dominant vererbte Polyneuropathieerkrankung bekannt. Vor kurzem wurden allerdings einige wenige Patienten und Patientinnen weltweit beschrieben, die autosomal-rezessiv vererbte Mutationen in beiden Allelen diese Gens trugen und eine Multisystemerkrankung (sog. multisystemische neurologische, endokrine und pankreatische Erkrankung Typ II) zeigen.

Zu den typischen Symptomen der bislang beschriebenen Patienten und Patientinnen zählen eine globale Entwicklungsstörung, eine muskuläre Hypotonie, eine Hyperlipidämie, eine Hepatopathie, zystische Lungenveränderungen und Veränderungen am Corpus callosum und der weißen Substanz. Zusätzlich wurden eine beidseitige Surditas, leichtere Gesichtsauffälligkeiten mit tiefliegenden Augen, Visusdefiziten, Hypoglykämien und eine Pankreasdysfunktion beschrieben. Bislang wurde nur eine der beiden hier identifizierten Missense-Varianten in der Literatur als ursächlich für diese Erkrankung beschrieben.

Therapie und Verlauf: Unter multidisziplinärer Förderung zeigen sich positive Entwicklungsschritte bei immer noch fehlender expressiver Sprachentwicklung. Freies Laufen ist seit dem Alter von 3 Jahren möglich. Die orale Nahrungsaufnahme gestaltet sich zunehmend besser.

Schlussfolgerung: Bei hochgradigem Verdacht auf eine übergeordnete Erkrankung sollte eine Weiterverfolgung mit zusätzlichen molekulargenetischen Methoden im Verlauf in Erwägung gezogen werden, da sich sowohl die Methodiken als auch die Informationen über monogenetische Krankheitsbilder stetig verbessern.

Bi-allelic loss-of-function variants in ZSCAN10 cause an oto-facial syndrome with intellectual disability

Lucia Laugwitz^{1,2}, Stephan C. Collins³, Alexander Hustinx⁴, Nicolas Navarro⁵, Simon Welsch⁶, Helen Cox⁷, Tzung-Chien Hsieh⁴, Rebecca Buchert¹, Benjamin Bender⁸, Stephanie Efthymiou⁹, Faisal Zafar¹⁰, Nuzhat Rana¹⁰, David Murphy⁹, Ute Grasshoff¹, Mona Grimmell¹, Hamid Ghaedi¹¹, Marie Thirion³, Sébastien Couette⁵, Reza Azizimalamiri¹², Saeid Sadeghian¹², Gholamrez Shariati^{13,14}, Hamid Galehdari¹⁵, Mina Zamani^{14,15}, Jawaher Zeighami¹⁴, Alireza Sedaghat^{14,16}, Samira Molaei Ramshe¹¹, Ali Zare¹¹, Behnam Alipoor¹⁷, Dirk Klees¹⁸, Marc Sturm¹, Stephan Ossowski^{1,19}, Henry Houlden⁹, Olaf Riess¹, Dagmar Wiczorek²⁰, Ryan Gavin²¹, Reza Maroofian⁹, Peter Krawitz⁴, Binnaz Yalcin³, Felix Distelmaier⁶, Tobias B. Haack¹

¹University of Tuebingen, Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, Tuebingen, Deutschland; ²University of Tuebingen, Department of Neuropediatrics, Developmental Neurology and Social Pediatrics, Tuebingen, Deutschland; ³University of Burgundy Franche-Comté, Inserm UMR1231, Dijon Cedex, France; ⁴University Hospital Bonn, Institute for Genomic Statistics and Bioinformatics, Bonn, Deutschland; ⁵University of Burgundy Franche-Comté, Biogeosciences, Dijon, France; ⁶Heinrich-Heine-University, Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Medical Faculty, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Birmingham Women's and Children's Hospitals NHS Foundation Trust, West Midlands Regional Clinical Genetics Service and Birmingham Health Partners, Birmingham, United Kingdom; ⁸University of Tübingen, Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Radiologic Clinics, Tübingen, Deutschland; ⁹UCL, Department of Neuromuscular Disorders, London, United Kingdom; ¹⁰Pediatric Neurology, Multan, Pakistan; ¹¹Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Department of Medical Genetics, Tehran, Iran; ¹²Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Golestan Medical, Educational, and Research Center, Department of Pediatric Neurology, Ahvaz, Iran; ¹³Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ahvaz, Iran; ¹⁴Narges Medical Genetics and Prenatal Diagnosis Laboratory, Ahvaz, Iran; ¹⁵Shahid Chamran University of Ahvaz, Department of Biology, Faculty of Science, Ahvaz, Iran; ¹⁶Diabetes Research center, Health Research institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran; ¹⁷Department of Laboratory Sciences, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran; ¹⁸Department of Pediatric Radiology, Institute of Radiology, Heinrich-Heine-University, 40225 Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁹NGS Competence Center Tübingen (NCT), University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²⁰Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Institute of Human Genetics, Düsseldorf, Deutschland; ²¹West Midlands Regional Genetics Laboratory, Central and South Genomic Laboratory Hub, Birmingham, United Kingdom

Background: We report bi-allelic loss-of-function *ZSCAN10* variants as a cause of an oto-facial syndrome with intellectual disability and behavioral abnormalities. *ZSCAN10* encodes a human zinc finger transcription factor ubiquitously expressed in human embryonic stem cells in line with a postulated function in the maintenance of pluripotency in early embryonic development.

Methods: Next generation sequencing studies were conducted in seven individuals from five unrelated families who exhibited a neurodevelopmental disorder. Cerebral MRI data were analyzed systematically. Facial features were compared systematically using the next-generation phenotyping approach, GestaltMatcher. A homozygous *Zscan10* knockout mouse model was established to evaluate the phenotype in other species.

Results: Next generation sequencing studies identified bi-allelic loss-of-function variants in *ZSCAN10* in each of the seven individuals affected with this clinically distinct neurodevelopmental disorder. Consistent clinical features comprised global developmental delay with facial asymmetry and outer ear malformations. Cerebral MRI revealed aplasia or dysplasia of the semicircular canals as the anatomical correlate of hearing impairment. Via GestaltMatcher we were able to delineate facial asymmetry as a clinical feature shared. In addition, facial asymmetry and inner and outer ear malformations were recapitulated in homozygous *Zscan10* knockout mouse embryos.

Conclusion: Based on these genetic, bioinformatic, and animal studies we establish loss of *ZSCAN10* as the molecular cause of a syndromic neurodevelopmental "transcriptomopathy".



909

FBXL4-related mitochondrial DNA depletion syndrome in a newborn infant with lactic acidosis

Johannes Krämer¹, Hülya-Sevcan Daimagüler², Klaus-Michael Debatin¹, Sebahattin Cirak¹

¹Klinikum der Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ²Centre for Molecular Medicine Cologne, Köln, Deutschland

Background: Mitochondrial DNA (mtDNA) depletion syndromes are rare defects of genes involved in mtDNA maintenance. Patients present with reduced muscle tone, neurodevelopmental delay and lactic acidosis. Multisystemic organ involvement was described. F-box and leucine-rich repeat protein 4 (*FBXL4*) is a member of the F-Box family and codes for a protein involved in phosphorylation-dependent ubiquitination and G-protein receptor coupling (Gai 2013) targeted into the intermembrane spaces of mitochondria (Bonnen 2013, Gai 2013). *FBXL4*-deficient cells show lower levels of mtDNA, and a reduced mitochondrial number per cell, despite the precise role of *FBXL4* remains unknown (Ballout 2013, Huemer 2015). Bi-allelic nonsense or missense loss-of-function variants in *FBXL4* cause a mitochondrial encephalomyopathy with neonatal onset (encephalomyopathic mtDNA depletion syndrome OMIM #605654).

Case presentation: A term neonate was referred to our hospital with respiratory distress postnatally. No signs for infection (CrP <0.6 mg/l II-8 9ng/l) were detected but metabolic acidosis (pH 7.1 pCO₂ 30mmHg, BE -12mmol/l) was found in the floppy infant. Plasma lactate was elevated up to 17mmol/l. After administration of intravenous glucose (up to 20g/kgBW/day) and amino acids, subsequently the lactate levels slowly decreased to 2.6mmol/l and clinical symptoms completely resolved. Plasma amino acids showed a normal profile but elevation of alanine with 987µmol/l [<460], proline 359µmol/l [340] and slightly elevated alanine-lysine-ratio (3.2 [<3]).

With a tentative diagnosis of a disorder of energy metabolism we started a supplementation with riboflavine 50mg, Coenzyme Q 30mg/kgBW, Biotin 5mg and thiamine 150mg, daily dosage respectively. After discharge from hospital the boy showed normal development in the follow-up at three months of age but had reduced muscle tone and slightly elevated lactate (2.1mmol/l) but normal plasma amino acids.

Methods: A NGS-Panel for mtDNA and nuclear encoded mitochondrial genes revealed a homozygous missense variant in *FBXL4* (NM_001278716.2:c.1444C>T, p.Arg482Trp) associated with mitochondrial DNA-depletion syndrome 13 (MT-DPS13). The missense variant was reported in ClinVar (ID:66093) as pathogenic/likely pathogenic, and reported first by Gai in 2013. The mutation is not entered in any population database and one allele detected once in gnomAD2 (frequency=0.000004001). *FBXL4* is mostly tolerant against missense variants, but less tolerant for loss-of-function variants by the gene constraint scores (gnomAD2). The positive charged Arginine at position 482 is located in a β-sheet in the highly conserved leucine rich repeat (LRR) domain, which is impaired by the introduced Tryptophan.

Discussion: About 50 pathogenic variants were identified (Ballout 2019) leading to *FBXL4*-related MT-DPS13. The treatment is empirical with excessive supply of relevant cofactors, mainly Coenzyme Q. Regarding the reported cases, nonsense mutations seem to result in a more severe phenotype and earlier onset of disease-associated symptoms, despite a clear genotype-phenotype correlation cannot be assumed.

Conclusions: Lactic acidosis in neonates are suspicious for a mitochondrial disorders and are in need for specific treatment. Plasma amino acids could be helpful for detection of disorders of energy metabolism. Specific genetic diagnostics should be performed promptly to optimize treatment and long-term management. Future strategies under investigation to treat mtDNA maintenance disorders like small molecules or vector-mediated gene therapy will change the therapy in future.

Eine de novo missense Mutation im KCNJ4-Gen in einem Patienten mit Short-QT-Syndrom und epileptischer Enzephalopathie

Sönke Hornig¹, Fridrike Stute², Tatjana Bierhals³, Axel Neu⁴

¹Uke, ZMNH, Experimentelle Neuropädiatrie, Hamburg, Deutschland; ²Uke, Kinderkardiologie, Hamburg, Deutschland;

³Uke, Humangenetik, Hamburg, Deutschland; ⁴Uke, Kinderklinik, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Einwärts-rektifizierende Kaliumkanäle (Kir) sind kritisch an der Regulation des Ruhemembranpotentials und der Neurotransmitter-Ausschüttung in elektrisch erregbarem Gewebe beteiligt. Dementsprechend sind Mutationen in Genen, die für Kir-Kanäle kodieren, mit genetischen Erkrankungen des Gehirns und des Herzens assoziiert. Unser Indexpatient leidet an einem Short-QT-Syndrom sowie an einer epileptischen Enzephalopathie.

Ergebnisse: Mittels Trio-Exom konnten wir eine heterozygote *de novo* Punktmutation im KCNJ4-Gen detektieren, die zu einem einzelnen Aminosäure-Austausch (M293K) im C-Terminus des Kanalproteins führt. KCNJ4 ist sowohl im Herzen als auch im Gehirn breit exprimiert und kodiert für den Kir2.3-Kaliumkanal. Bislang wurden keine Erkrankungen durch Mutationen im KCNJ4-Gen beschrieben. Wir haben die Auswirkungen der Mutation des betroffenen Patienten im KCNJ4-Gen mittels heterologer Expression in HEK293 Zellen *in vitro* analysiert. Expression der mutierten KCNJ4-Untereinheit führte nicht zu messbaren Kaliumströmen. Koexpression von KCNJ4(M293K) mit KCNJ4 oder KCNJ2 Wildtyp-Untereinheiten, entsprechend der im Patienten vorliegenden Situation, führte dagegen zu Kalium-Leckströmen durch Verlust der Kir-typischen Einwärts-Rektifizierung.

Die Mutation hatte keinen Einfluss auf die Menge des exprimierten Kanalproteins oder den subzellulären Transport. KCNJ4-vermittelte Kaliumströme konnten *in vitro* durch den Betablocker Carvedilol in niedrigen mikromolaren Konzentrationen blockiert werden. Die Applikation von supratherapeutischen Carvedilol-Dosen *in vivo* hatte allerdings keinen signifikanten Effekt auf die QT-Zeit oder die neurologische Entwicklung des Patienten.

Schlussfolgerungen: Zusammengefasst konnten wir erstmals eine Mutation im KCNJ4-Gen in einem Patienten mit Short-QT-Syndrom und epileptischer Enzephalopathie detektieren. Durch die Effekte *in vitro* auch auf das Produkt des etablierten Krankheitsgens KCNJ2 gehen wir von einer kausalen Bedeutung der Mutation für die klinische Symptomatik des Patienten aus. Der Gain-of-Funktion-Effekt der Mutation in heterozygoter Konformation bietet prinzipiell die Möglichkeit zur personalisierten Behandlung mittels spezifischen Kanalblockern.

CAD-Genmutation als seltene Ursache einer epileptischen Enzephalopathie

Franziska Ewert¹, Dilbar Mammadova¹, Ferdinand Knieling¹, Georgia Vasileiou², Regina Trollmann¹

¹Kinder- und Jugendklinik Erlangen, Universitätsklinikum Erlangen, Neuropädiatrie, Erlangen, Deutschland;

²Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Das CAD-Gen kodiert für einen multifunktionalen Enzymkomplex, welcher für die Pyrimidinbiosynthese verantwortlich ist [1]. Pyrimidin ist für die Polysaccharidbiosynthese, den Fettstoffwechsel und die Proteinglykosylierung unerlässlich [3].

Patienten und Patientinnen mit CAD-Defizienz fielen mit einer epileptischen Enzephalopathie, Entwicklungsverzögerung, Entwicklungsregression, Verhaltensauffälligkeiten, Ataxie, Gangstörung und einer Anämie auf [3].

Falldarstellung: Ein 5-jähriges Mädchen wurde zur Abklärung rezidivierender Abwesenheitszustände einer Sprachentwicklungsstörung, assoziiert mit Konzentrationsproblemen und einer motorischen Hyperaktivität. In der kognitiven Testung zeigte sich eine unterdurchschnittliche Intelligenz mit einem Defizit im Sprachverständnis.



Bei Absencen und elektroenzephalographisch generalisierten regulären und irregulären Spike-waves und Polyspikes erfolgte eine Therapie mit Valproat, die Anfallsfreiheit erbrachte. Ein MRT des ZNS ergab einen unauffälligen Befund. Die Sprachentwicklungsstörung ist jedoch weiterhin progredient.

Methoden: Nach unauffälliger Array-CGH Diagnostik erfolgte eine Duo-Exom-Sequenzierung mit Auswertung eines Genpanels von 1500 bekannten mit Entwicklungsstörung assoziierten Genen und 1602 mit Epilepsie assoziierten Genen.

Ergebnisse: Die Exom-Sequenzierung ergab zwei Veränderungen im CAD-Gen: Exon 28: c.4498G>A heterozygot, unklare Signifikanz, Exon 34: c.5429G>A, pathogene Variante. Mutter: Nachweis der pathogenen Variante, heterozygot.

Schlussfolgerungen: Bei der Patientin ließen sich zwei compound heterozygote Mutationen im CAD-Gen mit einer unklaren und einer pathogenen Variante nachweisen. Der Befund ist mit einer CAD-Defizienz vereinbar. Hierbei handelt es sich um eine progrediente neurometabolische Erkrankung durch Störung der Pyrimidinbiosynthese [3].

Ein biochemischer Biomarker ist derzeit nicht bekannt. Bei wenigen bisher beschriebenen Fällen konnten durch eine Behandlung mit Uridin bzw. Uridinmonophosphat deutliche Verbesserungen der Epilepsie und der Entwicklung nachgewiesen werden [3].

Die bei unserer Patientin beschriebenen Symptome sind gut mit einer CAD-Defizienz vereinbar, ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den genetischen Veränderungen und der Klinik sind sehr wahrscheinlich.

Aktuell wurde ein Therapieversuch mit Uridinmonophosphat begonnen. Wir erwarten insbesondere eine Verbesserung der Sprachentwicklung. Dies wird in den nächsten Monaten weiter beobachtet. Bei bislang unklaren epileptischen Enzephalopathien mit progredienter Entwicklungsstörung sollte an das Vorliegen einer CAD-Defizienz gedacht werden, da uns hierbei ein neuer – kausaler – Therapieansatz zur Verfügung steht.

Literatur:

1. Stülpnagel et al. Monatsschr Kinderheilkd 2021
2. Rymen et al. Genet Med. 2020
3. Zhou et al. Front. Neurol. 2020

927

Münsteraner Studie zu den Genetische Ursachen des kongenitalen Hydrocephalus-Update 2022

Julia Wallmeier¹, Diana Bracht¹, Marlene Dallmayer¹, Heymut Omran¹

¹Universitätsklinikum Münster, Allgemeine Pädiatrie, Münster, Deutschland

Hintergrund: *Hydrocephalus* bezeichnet eine angeborene oder erworbene Erweiterung der inneren oder äußeren Liquorräume des Gehirns mit einer Prävalenz von etwa 1 zu 1000 Geburten. Obwohl mehr als 100 Gene mit dem Auftreten eines Hydrocephalus assoziiert werden, ist bei der überwiegenden Zahl der kongenitalen Fälle die pathophysiologische Ursache weiterhin unklar.

Ziele: Um ein besseres Verständnis für die Pathophysiologie des kongenitalen Hydrocephalus zu entwickeln, führten wir eine Whole Exom Sequenzierung durch.

Methoden: In einer Kohorte von 58 Patienten und Patientinnen mit Hydrocephalus, welcher nicht auf sekundäre Ursachen wie u. a. Blutung, Tumor oder Infektion zurück zu führen ist, führten wir eine Whole Exome Sequenzierung durch

Ergebnisse: In 14 Patienten und Patientinnen (24 %) konnten pathogene Varianten identifiziert werden, welche wahrscheinlich die Ursache des Hydrocephalus darstellen. Neben Mutationen in Genen, die bereits zuvor mit der Symptomatik des Hydrocephalus assoziiert wurden (u. a. *L1CAM*, *MPDZ*, *FOXJ1*, *KIAA1109*), identifizierten wir eine *de novo* Mutation in einem Tubulin. Neben erweiterten Ventrikeln, wies die betroffene Patientin zusätzlich chronisch rezidivierende Atemwegsinfekte auf. Passend zu einer motilen Ziliopathie zeigten sich die Zilien der respiratorischen Epithelzellen auch nach Kultivierung im Zellkulturmodell deutlich verkürzt.

Schlussfolgerungen: Im Rahmen unserer Studie konnten wir in etwa einem Viertel der Fälle die genetische Ursache des kongenitalen Hydrocephalus identifizieren.

929

Einfluss von Genotyp und Arylsulfatase A Aktivität auf Krankheitsbeginn und klinischen Verlauf bei Metachromatischer Leukodystrophie

Lucia Laugwitz^{1,2}, Vidiyaah Santhanakumaran¹, Christiane Kehrer¹, Saskia Elgün¹, Stephanie Beck-Wödl², Klaus Harzer¹, Ingeborg Kraehgeloh-Mann¹, Samuel Gröschel¹

¹Universität Tübingen, Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Tübingen, Deutschland;

²Universität Tübingen, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die Metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen Enzymdefekt der Arylsulfatase A (ARSA) verursacht wird. Die dadurch bedingte Akkumulation von Sulfatiden führt zur Demyelinisierung und Neurodegeneration im zentralen und peripheren Nervensystem. Die Klassifizierung in Subtypen erfolgt nach Alter bei Symptombeginn, obschon diese Einteilung nur eine begrenzte Aussage bezüglich des klinischen Krankheitsverlaufs zulässt. In dieser Arbeit untersuchen wir den Einfluss des Genotyps und der ARSA Restaktivität auf den klinischen Verlauf bei MLD.

Methoden: Klinische Metadaten von 96 Patienten und Patientinnen mit genetisch und/oder biochemisch gesicherter MLD wurden aus unserer nationalen Datenbank erhoben. Aus Leukozytenlysate von 69 MLD Patienten und Patientinnen erfolgte eine erneute Bestimmung der ARSA Aktivität unter Verwendung von p-Nitrocatecholsulfat als Substrat.

Ergebnisse: Bei Patienten und Patientinnen mit spät-infantilem und früh-juvenilen Krankheitsbeginn zeigte sich die Restaktivität signifikant niedriger als bei spät-juvenilen und adulten Formen ($p < 0.001$).

Insbesondere bi-alleleliche Loss-of-Function (LoF)-Varianten im ARSA-Gen führten zu einer geringen ARSA-Aktivität, einem frühen Erkrankungsbeginn mit rascher Progression und primär motorischen Erstsymptomen. Anders als für bi-alleleliche LoF-Varianten lässt sich für Missense-Varianten keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation etablieren.

Schlussfolgerungen: Die Bestimmung der ARSA-Aktivität erlaubt eine Klassifizierung von MLD-Subtypen hinsichtlich eines frühen oder späten Krankheitsbeginns. Bi-alleleliche LoF-Varianten korrelieren eindeutig mit einem schweren, früh-beginnenden MLD Phänotyp. Missense-Varianten resultieren hingegen in einem klinisch wie biochemisch variablen Phänotyp. Eine prädiktive Charakterisierung des Krankheitsverlaufs bei Vorliegen von Missense-Varianten ist damit weiterhin herausfordernd im klinischen Alltag. Gerade im Hinblick auf die Etablierung des Neugeborenen-Screenings für MLD sind daher multimodale Ansatz notwendig, um eine Therapieindikation für asymptomatische Patienten und Patientinnen zu stellen.



946

Ein Tässchen Kaffee am Morgen – personalisierte Therapie im Kindesalter?

Daniel Bamborschke¹, Walid Fazeli¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuropädiatrie und SPZ, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Monogenetische Veränderungen sind für eine zunehmende Zahl an neurologischen Erkrankungen inklusive Epilepsien und Bewegungsstörungen verantwortlich. Mutationen im Gen ADCY5 sind mit paroxysmalen Bewegungsstörungen assoziiert, die einzelnen Fallberichten zufolge durch tägliche Gaben Koffein auch im Kindesalter deutlich verbessert werden können.

Methoden: Wir beschreiben den Fall eines aktuell 3 Jahre alten Jungen, der sich mit unklaren paroxysmalen Bewegungsmustern mit der Frage nach epileptischen Anfällen bei uns vorstellte. Im Rahmen der Abklärung führten wir eine genetische Panel-Untersuchung durch. Eine Segregationsanalyse wurde bei beiden Eltern durchgeführt.

Ergebnisse: Auf den mitgebrachten Videos der Familie zeigten sich täglich auftretende paroxysmale Bewegungsstörungen bei uneingeschränktem Bewusstsein des Jungen. Hinweise für epileptische Anfälle zeigten sich nicht, ein Wach-EEG zeigte ebenso wie ein cMRT keine Auffälligkeiten. Die o.a. Panel-Diagnostik identifizierte eine pathogene heterozygote de novo Mutation im Gen ADCY5 (c.2176G>A; p.Ala726Thr), die bereits bei Familiärer Dyskinesie mitfazialer Myokymie beschrieben wurde. Die Literaturrecherche und anschl.

Kontaktaufnahme zu den entsprechenden Autoren ergab, dass in einzelnen Fallberichten ein therapeutischer Effekt von täglichen Koffein-Gaben beschrieben wurde, eine entsprechende klinische Studie war kürzlich abgeschlossen und noch unpubliziert.

Wir empfehlen daher den Eltern des Jungen die Behandlung mit Koffein, bei bisher noch sehr niedrigen Dosen konnte noch kein Effekt der Koffeingabe nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Mutationen in ADCY5 sind mit einem Spektrum an paroxysmalen Bewegungsstörungen assoziiert. Es besteht die Möglichkeit einer personalisierten Therapie durch Gabe von Koffein.

947

Befragung der Eltern zur genetischen Diagnostik in der Neuropädiatrie – eine prospektive Pilotstudie

Nora Seiffert¹, Walid Fazeli¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuropädiatrie und SPZ, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Während die genetische Diagnostik im Zuge der next generation sequencing-Methoden wesentlicher Bestandteil des neuropädiatrischen Alltags geworden ist, ist bisher wenig bekannt über die Kenntnisse, Erwartungen und Haltungen der Eltern bezüglich der Durchführung der genetischen Diagnostik bei ihren Kindern.

Methoden: Wir konzipierten eine monozentrische prospektive Pilotstudie, bei der wir mittels selbst erstellter Fragebögen die Perspektive von Sorgeberechtigten auf die bei ihren Kindern durchgeführte genetische Diagnostik untersuchen. Es werden hierbei nur für das jeweilige Kind klinisch indizierte und vorgesehene genetische Abklärungen im Rahmen der neuropädiatrischen Routineversorgung vorgenommen.

Ergebnisse: Im Rahmen dieser Pilotstudie wurde jeweils 1 Fragebogen für drei verschiedene Zeitpunkte im Rahmen der genetischen Abklärung erstellt.

1. Zeitpunkt: unmittelbar nach dem Aufklärungsgespräch der genetischen Diagnostik;
2. Zeitpunkt: unmittelbar nach dem Befundgespräch, unabhängig davon, ob ein auffälliger Befund vorliegt oder nicht.
3. Zeitpunkt: im Abstand von 4-6 Wochen nach dem Befundgespräch.

Zudem wurden für die o.a. drei Zeitpunkte drei kurze Fragebögen erstellt, die sich an die/den aufklärende/n Ärztin/Arzt richten und die v.a. zur Überprüfung der sachlichen Fragen des Eltern-Fragebogens dienen. Die Fragebögen und ersten qualitativen Ergebnisse der Studie werden vorgestellt.

Schlussfolgerungen: Prospektive Untersuchungen zur elterlichen Perspektive auf die genetische Diagnostik ihrer neurologisch erkrankten Kinder sind bisher kaum vorhanden. Angesichts der zunehmenden Bedeutung der genetischen Diagnostik im neuropädiatrischen Alltag muss der Blickwinkel der Eltern eine größere Beachtung finden.

953

Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of PUF60-related neurodevelopmental disorders with variable multi-system involvement

Hormos Salimi Dafsari^{1,2}, Joachim Steiner², Wenming Huang², Adam Antebi²

¹University of Cologne, Department of Pediatrics, Cologne, Deutschland; ²Max-Planck-Institute for Biology of Ageing (MPI AGE) and Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Response in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Deutschland

Background: Precursor messenger RNA (pre-mRNA) splicing is a fundamental step in eukaryotic gene expression that systematically removes non-coding intronic regions and ligates protein-coding regions into a continuous messenger RNA. This process is flexibly regulated through alternative splicing, which allows for several mRNA transcripts to arise from a single DNA sequence, thereby greatly increasing genetic plasticity and proteomic diversity. Alternative splicing is particularly prevalent in neuronal cells, where splicing patterns are continuously changing to maintain cellular homeostasis, promote neuronal plasticity and ensure synaptic function. The Poly(U)-binding splicing factor gene (*PUF60*) encodes a nucleic acid-binding protein that is a component of multimeric complexes regulating RNA splicing and transcription. We have previously reported the role of PUF60 in mammalian cells for anti-inflammatory function in host response as an evolutionarily conserved modulation of immunity by specific components of the splicing machinery. In 2009, Verheij et al. reported two patients with microdeletions of chromosome 8q24.3 including *PUF60* with colobomata, developmental delay, seizures, cardiac defects and limb abnormalities. The role of *PUF60* as a distinct spliceosomopathy in this continuous gene deletion has not been delineated clearly from its surrounding genes.

Methods: We present clinical, molecular, neuropathological and imaging data from the largest cohort of patients with pathogenic *de novo* heterozygous variants in *PUF60* yet. These data are complemented by experimental findings from patient cells and the transgenic model organism *Caenorhabditis elegans*.

Results: We identified a phenotypic spectrum in over 50 patients with pathogenic variants in *PUF60*, more than half unpublished. The associated phenotypical spectrum ranges from mild neurodevelopmental features with brain malformation to a classical presentation with key features of Verheij syndrome. Seizures, movement disorders and myopathic features were frequently associated with variable progression. We note several novel clinical features, e.g., primary immunodeficiency, skin abnormalities, and behavioral abnormalities. Molecular genetic and phenotypic analyses suggested tentative correlations between clinical severity and effects on pathways that are vital for homeostasis of post-mitotic tissue and metabolic regulatory pathways. Corresponding data from *C. elegans* also revealed deficits in behavioral and immune response and a reduced life span.

Conclusion: The genetic, phenotypic and organismic data reveal *PUF60*-associated disorders as a paradigm for spliceosomopathies with neurodevelopmental disorders and variable multi-system involvement. Our findings expand the phenotypical spectrum of pathogenic *PUF60* variants beyond Verheij syndrome and suggest close clinical and molecular links with disorders of metabolic regulatory pathways in post-mitotic tissue.

By delineating the core clinical, imaging, and molecular features of *PUF60*-associated disorders across the age spectrum, our results will facilitate early diagnosis, enable counselling and anticipatory guidance of affected families and help define endpoints for future interventional trials.



Neue Therapieverfahren

274

Clinical efficacy of repetitive neuromuscular magnetic stimulation in pediatric episodic migraine

Corinna Börner^{1,2,3}, Magdalena Lang¹, Giada Urban¹, Jacob Staisch¹, Ari Hauser¹, Amelie Amann¹, Erik Zaidenstadt¹, Maximilian Frohnmüller¹, Iris Hannibal¹, Kristina Huß¹, Birgit Klose¹, Matthias F. Lechner¹, Nico Sollmann^{2,3,4}, Mirjam N. Landgraf¹, Florian Heinen¹, Michaela V. Bonfert¹

¹LMU Hospital, Dr. von Hauner Children's Hospital, Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine and LMU Center for Children with Medical Complexity, München, Deutschland; ²Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, München, Deutschland; ³TUM-Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, München, Deutschland; ⁴Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Ulm, Ulm, Deutschland

Introduction: Within a multimodal approach, there is an urgent need to develop non-pharmacological, non-invasive treatments for pediatric patients with headache disorders, particularly for burdensome episodic migraine. Previous investigations in adult patients demonstrated beneficial effects of repetitive neuromuscular magnetic stimulation (rNMS) targeting to myofascial trigger points (mTrPs) in the upper trapezius muscles (UTMs). Based on the concept of neuro-modulation within the trigemino-cervical complex (TCC), headache as well as local muscular symptoms decreased.

Aim: This study assesses the clinical efficacy of rNMS in children and adolescents with episodic migraine.

Research question: How does rNMS affect headache and muscular symptoms in pediatric migraine?

Methods: 14 patients (mean age: 13.0 ± 3.6 years) with a diagnosis of episodic migraine and mTrPs in the UTM were included in the prospective study. Headache frequency and characteristics were monitored using a headache calendar during 3-month baseline and until follow-up (FU) 3 months after rNMS. During baseline, subjects had to have experienced at least 6 headache days to enter the intervention period. The intervention included 6 rNMS sessions within 3 weeks, which were delivered to the UTMs bilaterally (duration: 15min/side, frequency: 20 Hz, 7s ON-time, 10s OFF-time).

Patients were categorized as responders based on the relative reduction in headache frequency ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$). PedMIDAS was answered before the rNMS treatment and at FU. Pressure pain thresholds (PPTs) above UTMs were measured before the first rNMS, before the last rNMS session, and at FU to assess effects on the muscular level.

Results: Headache frequency decreased from 10.97 ± 8.06 days/month at baseline to 8.62 ± 7.78 days/month at FU ($p=.050$). 7 patients (50.0%) were classified as $\geq 25\%$ responders, with 2 patients (14.3%) experiencing a $\geq 75\%$ reduction in headache frequency. The frequency of days with medication intake reduced from 4.42 ± 2.46 days/month at baseline to 2.75 ± 2.01 days/month at FU ($p=.061$). PedMIDAS scores decreased from 64.62 ± 35.44 at baseline to 48.92 ± 39.32 at FU ($p=0.151$).

At baseline, 1 patient was categorized as mildly, 6 patients as moderately, and 6 patients as severely disabled. At FU, 2 patients reported little to none, 3 patients mild, 2 patients moderate, and 6 patients severe disability.

When comparing PPTs at baseline, before the last rNMS session, and FU, PPTs above the left and right UTM significantly increased from the first to the last rNMS session ($p=0.018$; $p=0.038$) and this effect sustained until FU ($p=0.011$, $p=0.012$).

Conclusion: rNMS may beneficially affect headache and muscular symptoms in pediatric patients with episodic migraine. rNMS of the UTMs may act via neuromodulation of nociceptive processing at the central level via the TCC.

Ist Serious gaming als Teletherapie zu Hause möglich? - Eine Pilotstudie zu Machbarkeit und Akzeptanz bei Kindern mit zentralen Bewegungsstörungen

Luisa Schulan¹, Maximilian Kutter^{1,2}, Florian Heinen¹, A. Sebastian Schroeder¹, Lorenz Kiwull^{1,3,4}

¹Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie, integrierte Sozialpädiatrie (iSPZ Hauner), München, Deutschland; ²Technische Universität München, München, Deutschland; ³Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Institut für Rehabilitation, Transition und Palliation von neurologisch kranken Kindern, Salzburg, Österreich; ⁴reFit Systems GmbH, München, Deutschland

Hintergrund: Bei Kindern und Jugendlichen mit Bewegungsstörungen helfen spezifische Trainingstherapien, die motorischen Fertigkeiten zu erhalten oder sogar zu verbessern. Therapeutische Computerspiele („Serious Games“) zeigen einen klinisch bedeutsamen, positiven Nutzen bei Kindern mit Cerebralaparese. Spielfunktionen und Animationen in Serious Games führen zu einer Steigerung der Motivation, der Trainingsintensität und -dauer und stellen so eine Ergänzung zur konventionellen Physiotherapie dar (Chen et al, 2018).

Ziele: Diese Studie untersucht den Einsatz eines Therapiesystems auf Basis von körpergesteuerten Videospielen zu Hause, sowohl allein als auch unter physiotherapeutischer Anleitung im Rahmen von Teletherapie.

Fragestellung: Ist eine Therapie mittels des Therapiesystems bei Kindern und Jugendlichen mit zentralen Bewegungsstörungen zu Hause machbar?

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Pilotstudie werden Kinder mit CP über 6 Wochen 5x pro Woche mit Serious Games behandelt. Als Plattform für die Serious Games wird GamoHome (ReFit Systems GmbH, München) eingesetzt. Einschlusskriterien: Kinder im Alter von 6 bis 18 Lebensjahren mit einer Indikation für Physiotherapie bei zentralen Bewegungsstörungen, GMFCS Level I bis III. Ausschlusskriterien: Fehlende Einwilligung zur Teilnahme an der Studie; jegliche andere therapeutische Intervention außerhalb des etablierten Standard of care (Hilfsmittelversorgung, Physiotherapie, Freizeitaktivitäten) innerhalb der drei Monate vor Studienbeginn.

Es erfolgt eine Randomisierung in 4 Gruppen mit jeweils mindestens n=7 Studienteilnehmern: Gruppe A: Gamo-Therapie zu Hause für 6 Wochen; Gruppe B: 3 Wochen ambulante Therapie im iSPZ Hauner mit therapeutischer Supervision und 3 Wochen Gamo-Therapie zu Hause; Gruppe C: entspricht Gruppe A in Kombination mit einer Ganzkörpervibrationstherapie (Galileo, Novotech Medical GmbH); Gruppe D: entspricht Gruppe B ebenfalls mit Ganzkörpervibrationstherapie. Der 2x3 Wochen dauernden Interventionsphase ist ein 3-wöchiger Zeitraum als Baseline/Standard of care Kontroll-Zeitraum vorweg geschaltet. Assessments: Machbarkeit und Zufriedenheit der Patient*innen und Eltern werden mittels standardisierter Fragen nach jeder Trainingssitzung erhoben. Dies wird in einem weiteren Fragebogen mit 8 Fragen 6 Wochen nach Therapieende nochmals erfasst und der subjektive Mehrwert der begleitenden Tele-Supervision durch den Therapeuten oder die Therapeutin evaluiert.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Abstracteinreichung haben 18 Patienten und Patientinnen die Therapieserie abgeschlossen (mittleres Alter 10,4 Jahre), davon 6 weiblich und 12 männlich, 4 x GMFCS Level I, 9x GMFCS Level II, 5x GMFCS Level III). Die Rückmeldungen der Eltern und Patient*innen sind insgesamt sehr positiv. In der derzeit noch vorläufigen Auswertung der Fragebögen 6 Wochen nach Therapieende würden 70 % der Eltern die Therapie „auf jeden Fall“ noch einmal durchführen, 20 % „eher“ noch einmal durchführen und 10 % „eventuell“ eine weitere Therapieserie durchführen.

Bei der Bedienung von „GamoHome“ gaben die Eltern mit 8,4/10 Punkten eine intuitive Bedienbarkeit der Gamingplattform im häuslichen Umfeld an. Insgesamt wurde die Durchführbarkeit einer Therapie zu Hause mit 9,5/10 Punkten als „sehr gut“ bewertet. Im Schnitt geben die Eltern an, das Kind bei 60 % der Trainingszeit begleitet zu haben. Die Menge an Spielinhalt wird durchschnittlich als „genau richtig“ eingestuft. Abschließend würden 70 % der Eltern Gamo anderen Kindern mit Bewegungsstörungen als Therapie eindeutig weiterempfehlen („ja“). Die verbleibenden 30 % beantworteten diese Frage mit „eher ja“.

Schlussfolgerungen: Gamo scheint, ersten subjektiven und objektiven Beobachtungen zufolge, so ausgereift zu sein, dass es als Therapiekonzept für zu Hause eine sinnvolle Ergänzung zu konventionellen Therapien darstellen kann.



457

Acetazolamide as long-term treatment in a pediatric patient with PMM2-CDG

Mariam Abuladze¹, Ute Wacker¹, Sarah von Spiczak^{1,2}, Ulrich Stephani^{1,2}

¹Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Schwentimental, Deutschland; ²University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel Germany, Neuropädiatrie, Kiel, Deutschland

Background: Phosphomannomutase 2-CDG (PMM2-CDG) is the most common form of congenital glycosylation disorder (CDG), characterized by a wide spectrum of clinical manifestations including muscular hypotonia, cerebellar dysfunction, typical laboratory abnormalities, and stroke-like episodes. To date, there is no specific treatment for this group of disorders.

Aim: Based on a recent publication of the use and efficacy of acetazolamide in patients with PPM2-CDG (AZATAX clinical trial, *Ann Neurol* 2019 May;85(5):740-751) and other disorders with stroke-like episodes, such as a *CACANATA* mutation-related disorders, we decided to use acetazolamide in our patient with PMMG2-CDG.

Method: The 9-year-old patient has PMM2-CDG with a history of global muscular hypotonia, seizures, progressive cerebellar atrophy, transaminase elevation, and a stroke-like event at 8 years of age. He was started on long-term treatment with acetazolamide at an initial dose of 250 mg/day. Prior to initiation of therapy and at one-year follow-up, neurological status and development were assessed using EEG, laboratory tests and standardized scales, i.e. the International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS) and the Nijmegen Pediatric CDG Rating Scale (NPCRS).

Result: After one year of follow-up, significant improvement in activities of daily living as well as scores on the ICARS (total score 69 in 01/2021 and 53 in 01/2022, maximum score 100, "the lower the better") and NPCRS rating scales (total score 35 in 01/2021 and 19 in 01/2022, maximum score 82, "the lower the better") was observed. Background EEG activity and blood transaminase levels were also improved. No seizures or stroke-like episodes occurred during the follow-up period. No side effects, especially no abnormalities of electrolytes, were noted during the treatment.

Interpretation: The use of acetazolamide may be an option with good efficacy and good tolerability in pediatric patients with PMM2-CDG syndrome.

510

Home Treatment bei Kindern mit Entwicklungsstörungen

Anja Viereck¹, Aynur Damli-Huber^{1,2}, Sophia Endres², Volker Mall^{1,2}

¹TU München, München, Deutschland; ²kbo-Kinderzentrum München, München, Deutschland

Hintergrund: Kinder mit Entwicklungsstörung oder geistiger Behinderung zeigen Entwicklungsverzögerungen in verschiedenen Bereichen, auch im Bereich der adaptiven und sozialen Entwicklung. So treten gehäuft Verhaltensprobleme und herausfordernde Verhaltensweisen auf, welche zu einer deutlichen Belastung der Familien im Alltag führen können. Im Vordergrund stehen unter anderem Schlafstörungen, Unruhe, mangelnde Selbstständigkeit und Kooperation, (auto-) aggressive Verhaltensweisen, Weglauftendenzen und Fütter-/Essstörungen, welche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität aller Familienmitglieder und des Kindes selbst haben können. In diesen Fällen ist oft eine stationäre Aufnahme in einer sozialpädiatrischen Fachklinik zur intensiven Therapie mit Elternt raining notwendig. Das Home Treatment bietet betroffenen Familien eine alternative bzw. ergänzende Behandlungsoption mit verhaltenstherapeutischen Interventionen und intensiver Elternanleitung im häuslichen Umfeld.

Ziele: Im Rahmen der Home Treatment Studie soll die Wirksamkeit häuslicher Interventionen als Behandlungsoption für hochbelastete Familien mit Kindern mit mentaler Entwicklungsverzögerung und Verhaltensproblemen überprüft werden.

Fragstellung: 1. Lassen sich die kindlichen Verhaltensauffälligkeiten mit Home Treatment reduzieren? 2. Lässt sich durch Home Treatment die elterliche Belastung reduzieren, das Erziehungsverhalten verändern und können individuell gesetzte Ziele erreicht werden?

Methoden: Die Evaluation der Wirksamkeit von Home Treatment erfolgte im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit Wait-List-Control-Gruppe, in die im Zeitraum von 03/2018 bis 11/2022 insgesamt 65 Familien eingeschlossen wurden. Vor Studienbeginn wurden die Probanden mittels Blockrandomisierung der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Datenerhebung erfolgte beim Erstgespräch, beim Abschlussgespräch und drei Monate nach Intervention. In der Kontrollgruppe zusätzlich nach der Wartezeit unmittelbar vor Beginn der Intervention. Die Therapie erfolgte durch verhaltens-/heilpädagogisch ausgebildete Therapeuten unter ärztlich-psychologischer Supervision im häuslichen Umfeld. Die Interventionen umfassten verschiedene Methoden wie Psychoedukation, Videoanalysen, ressourcenförderndes Verhaltensfeedback, Anleitung in vivo und videogestützt und systematisches Üben alltagspraktischer Fertigkeiten. Es erfolgte eine fragebogengestützte Erfassung der Zielgrößen Verhaltensauffälligkeiten (VFE), elterliche Belastung (EBI) und Erziehungsverhalten (EFB-K) sowie die Evaluation des Erreichens individueller Ziele mittels Goal Attainment Scales (GAS) durch Eltern und Therapeuten.

Ergebnisse: Nach der Intervention zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Verringerung des VFE-Gesamtwertes im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine häuslichen Therapien erhielt (-14,73 ±11,724 vs. +0,95 ±8,172; p=.000). Der gleiche Effekt konnte für den EBI-Gesamtscore (-15,50 ±22,821 vs. +1,92 ±15,623; p=.003) ebenso wie für den Kind- (-5,64 ±8,795 vs. +1,12 ±7,688; p=.005) und Elternbereich (-9,28 ±16,107 vs. +1,00 ±9,956; p=.009) des EBI gezeigt werden. Die Ergebnisse der weiteren Fragestellungen (EFB-K, GAS) werden derzeit ausgewertet und zum Zeitpunkt des Kongresses vorliegen.

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Home Treatment eine effektive Therapieoption für Kinder mit mentalen Entwicklungsstörungen und Verhaltensproblemen ist. Diese Ergebnisse stimmen überein mit Erkenntnissen aus vorangegangenen Studien im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Sozialpädiatrie, die die Wirksamkeit von Home Treatment und Elterntrainings im häuslichen Umfeld bereits belegen konnten. Diese Form der individualisierten Therapie im häuslichen Umfeld sollte bei oben genannten Diagnosen regelhaft angeboten werden.

609

Neurofilament light serum concentrations after gene replacement therapy in patients with Spinal Muscular Atrophy

Marina Flotats¹, Charlotte Grell², Benedikt Winter³, Claudia Wurster⁴, Zeljko Uzelac⁴, Tabea Reinhardt¹, Andreas Hahn²
¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Neuropädiatrie, Homburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Gießen, Neuropädiatrie, Gießen, Deutschland; ³Uniklinik Ulm, Neuropädiatrie, Ulm, Deutschland; ⁴Uniklinik Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

Background: Neurofilament light chain (NfL) concentrations in serum have been proposed as a biomarker for monitoring treatment response in Spinal Muscular Atrophy (SMA). But NfL data following gene replacement therapy (GRT) with Zolgensma[®] are limited.

Method and results: We determined longitudinally NfL serum concentrations in 25 children younger than age 3 years (18 x SMA type I 7 x SMA type II) receiving Zolgensma[®]. 17 patients were previously treated with Nusinersen. Mean NfL serum concentration before GRT was 135 ± 212,5 pg/ml, increased to 511 ± 440,4 pg/mL 30 days after GRT, and declined constantly thereafter to 97 ± 75,8 pg/mL after 6 months. During this time, all patients experienced improvement in motor function.

Conclusions: We found a paradoxical transient increase of NfL serum concentrations after GRT in children with SMA despite improvement of motor function. We hypothesize that this does not reflect disease progression, but rather mirrors a physiological neuronal inflammatory response directed against the adenovirus infection.



653

Erste intrazerebrale Applikation von "Eladocagene exuparvovec" in das Putamen einer 3-jährigen AADC-Patientin in Deutschland

Stine Christ¹, Oya Kuseyri-Hübschmann², Elena Schnabel², Kathrin Jeltsch¹, Georg F. Hoffmann², Karl Kiening³, Thomas Opladen²

¹Universitätskrankenhaus Heidelberg, Kinderklinik, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Heidelberg, Deutschland; ²Universitätskrankenhaus Heidelberg, Kinderklinik, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Heidelberg, Deutschland; ³Universitätskrankenhaus Heidelberg, Neurochirurgische Klinik, Sektion Stereotaktische Neurochirurgie, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Der aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel (AADC-Mangel) ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Neurotransmittererkrankung. Aufgrund einer gestörten Synthese von Dopamin und Serotonin kommt es meist zu schweren neurologischen und vegetativen Beeinträchtigungen. Die medikamentöse Standardtherapie bestehend aus Dopaminagonisten, Monoaminoxidasehemmern und Vitamin B6 führt oft nur zu einer limitierten Besserung der klinischen Symptomatik. Die intrazerebrale Applikation von Eladocagene exuparvovec, einer auf Basis des Adeno-assoziierten Virus-2 (AAV-2) bestehenden Gentherapie, ist der erste kausale Therapieansatz.

Ziele: Wir beschreiben den prä- und postoperativen Verlauf eines 3-jährigen Mädchens mit AADC-Mangel, welches im Rahmen eines individuellen Heilversuchs als erste Patientin in Deutschland mit einer intrazerebralen Applikation von Eladocagene exuparvovec behandelt wurde.

Ergebnisse: Die Diagnosestellung eines AADC-Mangels erfolgte im Alter von 6 Monaten. Die Patientin zeigte einen schweren Phänotyp mit signifikanter Muskelhypotonie, fehlender Kopfkontrolle, deutlich eingeschränkter Spontanmotorik, rezidivierenden okulogyren Krisen und einer fehlenden expressiven Sprache. Neben Fütterungs- und Schlafstörungen bestanden zudem eine Hypersalivation, vermehrtes Schwitzen sowie eine konstant verlegte Nasenatmung. Im September 2021 wurde Eladocagene exuparvovec stereotaktisch beidseitig in das Putamen verabreicht. Postoperative MRT-Untersuchungen zeigten eine regelrechte Applikation des Vektors in das Putamen ohne Hinweise auf perioperative Komplikationen.

Zwei Wochen nach dem Eingriff entwickelte die Patientin eine Dystonie sowie Dyskinesien, die trotz Reduzierung der Standardmedikation (außer Vitamin B6) die Verabreichung von einzelnen Gaben von Midazolam bis 8 Wochen nach dem Eingriff erforderlich machte. Regelmäßige monatliche Nachuntersuchungen zeigten konstante neurologische Fortschritte. 6 Monate nach dem Eingriff gelang es der Patientin gezielt nach Gegenständen zu greifen, mit diesen zu spielen und bewusst fallen zu lassen.

Die Patientin konnte sich drehen, die Stabilität im Ringsitz mit leichter dorsalen Unterstützung halten, zudem zeigte sie eine gute Kopfkontrolle. Neben einer deutlichen Verbesserung des Schlafes, des Schwitzens und der nasalen Kongestion war auch die Stimmung des Kindes deutlich gebessert. Weiterhin persistierten jedoch noch okulogyre Krisen, wobei die Intensität und Dauer geringer wurden.

Schlussfolgerungen: Die stereotaktische Verabreichung des Vektors in das Putamen gestaltete sich bei unserer Patientin komplikationslos. In den regelmäßigen Nachuntersuchungen konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik sowohl motorisch/feinmotorisch als auch vegetativ gesehen werden.

Die intrazerebrale Gentherapie könnte ein Meilenstein in der Behandlung des AADC-Mangels sein. Die Ergebnisse der bisherigen klinischen Studien sprechen dafür, dass das Ansprechen auf die Behandlung altersabhängig ist, was die Bedeutung einer frühen Diagnose unterstreicht. Die Zulassung von Eladocagene exuparvovec in der Europäischen Union wird für Mitte 2022 erwartet.

Entwicklung eines individuell anpassbaren Serious Gaming Systems für Kinder mit Bewegungsstörungen

Lorenz Kiwull^{1,2,3,4}, Matthias Rüger^{5,6}, Alejandro Mendoza^{2,7}, Valentin Koller², Gabriele Streil^{2,8}, Gundl Brokel^{3,9}, Kirsten Eschermann⁴, A. Sebastian Schroeder¹, Florian Heinen¹, Steffen Berweck^{9,10}

¹Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie, integrierte Sozialpädiatrie (iSPZ Hauner), München, Deutschland; ²reFit Systems GmbH, München, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, München, Deutschland; ⁴Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Institut für Rehabilitation, Transition und Palliation von neurologisch kranken Kindern, Salzburg, Österreich; ⁵Universitäts-Kinderspital Zürich, Kinderorthopädie, Neuroorthopädie und Traumatologie, Zürich, Schweiz; ⁶ETH Zürich, Laboratory for Bone Biomechanics, Zürich, Schweiz; ⁷Technische Universität München, München, Deutschland; ⁸Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland; ⁹Schön Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, Vogtareuth, Deutschland; ¹⁰Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, München, Deutschland

Hintergrund: Spezielle körpergesteuerte Computerspiele „Serious Games“ sind sehr gut geeignet, um Kinder mit neurologischen Bewegungsstörungen zu therapeutischen Übungen zu motivieren. In den Jahren 2016 bis 2018 haben wir in einer Studie mit 20 Patienten und Patientinnen erste Erfahrungen zum Einsatz von Serious Games gesammelt und Patienten und Patientinnen feedback eingeholt. Das Ergebnis der damaligen Studie war, dass die Übungen zwar sehr gut motivieren, aber nicht herausfordernd genug sind und sich zu wenig an den Zielen der Patienten und Patientinnen orientieren: 50 % der Kinder haben damals nicht direkt an ihren Rehabilitationszielen gearbeitet (Kiwull et al; *Neuropediatrics* 2018; 49(S 02): S1-S69).

Ziele: Unser Ziel war es, auf Basis dieses Feedbacks ein System zu entwickeln, welches ermöglicht, die körpergesteuerten Spiele genau auf die Anforderungen der Therapeuten und die Ziele der Patienten und Patientinnen einzustellen.

Fragestellung: Sorgt unser neu entwickeltes Therapiesystem nun für eine zielgerichtete, effektive Motivation?

Feedback der Patienten:



Abbildung 1.

Methoden: Zunächst wurde iterativ in enger Rücksprache mit Patienten und Patientinnen und Therapeuten das Therapiesystem entwickelt. Zur Anpassung des Systems an die Patienten und Patientinnen haben wir einen „Body Selector“ entwickelt, mit dem die Therapeuten auf einfache Weise Ziele eingeben können, indem sie auf Körperteile klicken und die gewünschten funktionellen Ergebnisse auswählen. Zusätzlich haben wir kleine gamifizierte Assessments entwickelt,



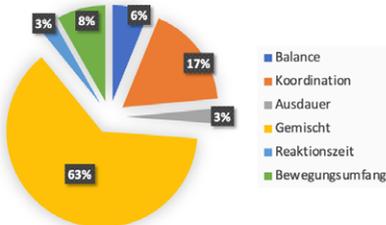
damit sich das System an die Bedingungen des Patienten und Patientinnen anpassen kann, zum Beispiel an den individuellen Bewegungsumfang und somit herausfordernd bleibt. Zur Langzeitmotivation haben wir eine virtuelle Welt entwickelt, in dem sich der Patienten und Patientinnen als „Avatar“ selbstständig zur nächsten therapeutischen Übung bewegen, Münzen sammeln und Aufgaben lösen kann. Anschließend wurde das System als Medizinprodukt zertifiziert und standardisiertes, anonymes Feedback von Patienten und Patientinnen und Therapeuten nach über 340 Therapiesitzungen aus digitalen Fragebögen in 6 verschiedenen Partnerkliniken eingeholt. Dabei wurden standardisierte Fragen auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet.

Ergebnisse: Das Feedback der Patienten und Patientinnen (Abbildung 1) ergab, dass über 70 % Patienten und Patientinnen sehr großen Spaß an den therapeutischen Spielen haben und diese für über 65 % weder zu leicht noch zu schwer für das Training waren.

Das Serious Gaming System wurde von den Therapeuten größtenteils für gemischte Therapieziele eingesetzt (63 %), ansonsten für Koordination (17 %), Bewegungsumfang (8 %) und das Gleichgewicht (6 %). Mehr als 85 % der Therapeuten beurteilten die Therapie als effektiv oder sehr effektiv für das Therapieziel der jeweiligen Sitzung.

Feedback der Therapeuten:

Was war der Hauptfokus der heutigen Serious Gaming Sitzung?



Wie effektiv war die Sitzung dafür?

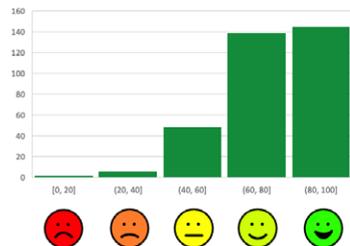


Abbildung 2.

Schlussfolgerungen: Die Daten deuten darauf hin, dass das Serious Gaming System inzwischen das richtige Maß an Herausforderung und Anstrengung bietet und für die vom Therapeuten eingegebenen Therapieziele weitgehend effektiv ist.

Co-Creation is key to success – der digitale SMA-Companion Carisma als Beispiel für eine neutrale, digitale Versorgungsplattform für Menschen mit seltenen Erkrankungen

Hannes Hudalla¹, Belinda von Niederhäusern², Katharina Rauch², Stefanie Blechner², Andreas Ziegler¹

¹Digital Health Companion GmbH, Heidelberg, Deutschland; ²Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

Hintergrund: Die weiterführende Erhebung von Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit ist auch nach Zulassung von genmodifizierenden Therapien im Bereich der spinalen Muskelatrophie äußerst relevant. In der nicht-akademischen Versorgungsrealität setzt die digitale Erfassung therapiebegleitender Daten eine hohe fach- und behandlungsspezifischer Expertise und eine Adressierung konkreter Alltagsbedürfnisse der Nutzer (Patienten und Patientinnen, Familien, Ärzte und Ärztinnen) voraus. Die Entwicklung digitaler Versorgungsplattformen kann auch aufgrund der hohen Entwicklungskosten nur im Schulterschluss mit industriellen Partnern erfolgen.

Ziele: Ziele des Projektes sind die Etablierung eines Patienten und Patientinnen-zentrierten Co-Kreationsansatzes und eines Kollaborationsmodells zwischen Patienten und Patientinnenvertretungen, Ärzten und Ärztinnen und industriellen Partnern zur Umsetzung einer nachhaltigen und neutralen telemedizinischen Versorgungsplattform für die SMA.

Fragestellung: Auf welcher Grundlage und mit welchen Regeln kann Kollaboration für die Umsetzung digitaler Versorgungsplattformen gelingen? Wie setzt man eine Multi-Stakeholder Versorgungsplattform um, damit sie neutral und nachhaltig ist?

Methoden: In einem agilen Co-Creation-Prozess erfolgen Konzeption und Umsetzung eines Multi-Stakeholder-Kollaborationsmodells für den nachhaltigen Aufbau einer Patienten- und Patientinnen zentrierten digitalen Versorgungsplattform gemeinsam mit der SMA-Community. Über ein Jahr steuern Patienten und Patientinnen, Familien und Ärzte und Ärztinnen hierbei durch qualitative Interviews, Design-Thinking Workshops und User-Testings aktiv die Gestaltung der digitalen Plattform. Nach selbigem Co-Creation-Ansatz erfolgt die Planung der Weiterentwicklung der App in eine digitale Versorgungs- und Kommunikations-Plattform für SMA.

Ergebnisse: Strikte Neutralität und transparente Konsensbildung stellen die Grundlage der umfassenden Kollaboration von Carisma dar. Dargestellt werden die Rückmeldungen der Nutzer und Nutzerinnen aus den qualitativen Interviews zum Nutzen der App für die Patienten und Patientinnen/Angehörigen im Alltag. Erste Nutzerdaten von Carisma belegen eine hohe Nutzer-Zufriedenheit und Identifikation mit dem entwickelten Produkt. Besonders wichtig einzuschätzen ist der hohe Stellenwert von Transparenz, Datenschutz und Sicherheit für die betroffenen Patienten und Patientinnen und Familien.

Schlussfolgerungen: Kollaboration und Co-Kreation fördern Qualität, Akzeptanz und Nutzung digitaler Versorgungsplattformen. Der Ansatz kann als Blaupause in weiteren neurologischen Erkrankungen dienen, um Patienten und Patientinnen, Familien und Behandlungszentren durch Unterstützung von Kommunikations- und transsektoralen Versorgungsprozessen im Zuge der Einführung neuer Therapien zu entlasten.



865

SPRINKLE: A phase 1/2, single-arm, open-label study to evaluate selumetinib granule formulation in children with neurofibromatosis type 1 (NF1)-related symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN)

Pablo Hernáiz Driever¹, Andrea Gross², Héctor Salvador Hernández³, Francis Lai⁴, Karen So⁵, Gail Doughton⁵, Maria Learoyd⁶, Brigitte Widemann²

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Pediatric Oncology/Hematology, Berlin, Deutschland; ²Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, Center for Cancer Research, Bethesda, Maryland, United States; ³Sant Joan de Déu Barcelona Hospital, Barcelona, Spain; ⁴Quantitative Sciences, Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, MA, United States; ⁵Alexion, AstraZeneca Rare Disease Clinical Development, NF and Bone Metabolism Therapeutic Area, Cambridge, United Kingdom; ⁶Clinical Pharmacology & Safety Sciences R&D, AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom

Background: Selumetinib (ARRY-142886, AZD6244) is an oral, allosteric MEK1/2 inhibitor approved in the USA, EU, and other countries for children aged ≥ 2 (USA) or ≥ 3 years (EU) with NF1 and symptomatic, inoperable PN. Current capsule formulation precludes administration to younger children or those with difficulty swallowing capsules.

Objectives: A granule formulation of selumetinib will be evaluated in the phase 1/2, single-arm, open-label SPRINKLE study (EudraCT 2020-005608-20).

Questions: SPRINKLE aims to define a dosing regimen and evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of selumetinib granule formulation in patients aged ≥ 1 to < 7 years with NF1-related symptomatic, inoperable PN.

Methods: Primary endpoints are pharmacokinetics, safety, and tolerability. Key secondary endpoints include palatability and objective response rate determined by independent central review using the Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis criteria. The granule formulation is contained within sprinkle capsules (5 or 7.5 mg) which are opened, and the granules mixed with a dosing vehicle (e. g. apple compote) before administration.¹

The granule formulation starting dose was predicted using physiologically based pharmacokinetic modeling (accounting for age-related changes in absorption and clearance) designed to achieve comparable selumetinib exposure to that observed for 25 mg/m² twice daily in the pivotal SPRINT trial (NCT01362803).²

Enrollment is currently ongoing with a target of 38 patients. Patients will be stratified by age into two cohorts with ≥ 10 patients per cohort (Cohort 1: ≥ 4 to < 7 years; Cohort 2: ≥ 1 to < 4 years). An additional cohort of ≥ 6 patients aged ≥ 1 to < 7 years will be enrolled in Japan. Following 25 cycles of selumetinib (each cycle is 28 days), patients aged ≥ 5 years will be considered to have completed the study; patients who discontinue early will be followed until the time they would have completed 25 cycles. Patients aged < 5 years after 25 cycles of selumetinib (or upon discontinuation) will enter a safety follow-up phase until they reach 5 years of age or commence alternative systemic NF1-PN treatment. This will allow long-term safety assessment of very young patients, including those aged < 3 years at selumetinib initiation. Enrollment is currently open across multiple sites in the USA and Europe.

Conclusion: The SPRINKLE study aims to define the dosing regimen as well as assess the safety and tolerability of selumetinib granule formulation for the treatment of younger children with NF1 and symptomatic, inoperable PN who are precluded from receiving the capsule formulation or unable to swallow capsules.

References:

1. Cohen-Rabbie S, et al. *Clin Transl Sci* 2022; doi: 10.1111/cts.13209 [Epub ahead of print].
2. Gross AM, et al. *N Engl J Med* 2020;382:1430–1442.

Funding: AstraZeneca as part of an alliance between AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, USA (MSD).

Individualisierte Quadri-Theta-Burst-Stimulation zur Induktion synaptischer Plastizität beim Menschen - vorläufige Ergebnisse

Louisa Brich¹, Fiona Schaffl¹, Katharina Sautter¹, Bernhard Gleich¹, Alexandra Heidsieck¹, Bojan Sandurkov¹, Volker Mall¹, Nikolai Jung¹

¹Technische Universität München, München, Deutschland

Hintergrund: Synaptische Plastizität in Form von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) gilt als neurophysiologisches Korrelat von Lern- und Gedächtnisprozessen. Daher stellt die synaptische Plastizität einen entscheidenden pathophysiologischen Mechanismus bei einigen neuronalen Entwicklungsstörungen dar. Eine Beeinflussung dieser könnte zu zusätzlichen therapeutischen Effekten wie einem Funktionsgewinn, z. B. in der Physiotherapie, beitragen. Die synaptische Plastizität kann mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) untersucht werden. TMS über dem primär motorischen Kortex (M1) erzeugt absteigende Wellen (I-Wellen) mit drei Hauptmaxima, die bei der Induktion von Plastizität eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen. Ihre Latenzen können durch kurzintervallige intrakortikale Fazilitation (SICF) bestimmt werden und zeigen interindividuelle Variabilität. Eine an die I-Wellen angepasste individualisierte Quadri-Theta-Burst-Stimulation (iqTBS) kann zu einer Erhöhung der kortikospinalen Erregbarkeit führen.

Ziel: Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von iqTBS in posterior-anteriorer (PA) und anterior-posteriorer (AP) Stromflussrichtung auf die kortikospinale Erregbarkeit beim Menschen zu untersuchen.

Fragestellung: Führt eine iqTBS, in PA- und AP-Stromflussrichtung, über dem M1, zur Induktion synaptischer Plastizität beim Menschen?

Methoden: Die Latenzen der I-Wellen wurden bei 12 gesunden Probanden (24-34 Jahre, w = 8, m = 4) in PA- (Experiment I) und AP-Stromflussrichtung (Experiment II) am M1 unter Verwendung eines neu entwickelten Stimulators (MIBE) untersucht. Es wurden gepaarte Impulse mit Interstimulusintervallen von 0,1 ms bis 6 ms in 0,1 ms Schritten mit einer biphasischen Pulsconfiguration appliziert. Die iqTBS bestand aus 1440 Vollsinusimpulsen, die kontinuierlich am M1 abgegeben wurden, mit Bursts von vier TMS-Impulsen, die durch individuell festgelegte Interstimulusintervalle getrennt waren. Um die Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit zu bestimmen, wurde das motorisch evozierte Potenzial (MEP) vor und bis zu 1 Stunde nach der iqTBS aufgezeichnet. Für die statistische Analyse wurden rmANOVA und t-Tests durchgeführt.

Ergebnisse: Vorläufige Ergebnisse zeigen einen signifikanten Anstieg der MEP-Amplituden sowohl in Experiment I (PA) als auch in Experiment II (AP) nach iqTBS, angepasst an die individuellen I-Wellen-Latenzen. Die MEP-Amplitude nahm in Experiment I bereits unmittelbar nach der iqTBS zu, während sie in Experiment II nach 15 Minuten signifikant anstieg.

Schlussfolgerungen: Die an die individuelle I-Wellen-Latenzen angepasste iqTBS zeigte beim Menschen eine signifikante Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität über M1 sowohl in PA- als auch in AP-Stromflussrichtung. Im Gegensatz zu einer qTBS mit festen Interstimulusintervallen von 1,5 ms, die eine stromflussabhängige bidirektionale Plastizität induziert, führte die iqTBS auch in PA-Stromflussrichtung zu Plastizitätseffekten. Das kurze und sichere iqTBS-Protokoll könnte somit perspektivisch für eine individualisierte nicht-invasive Hirnstimulation bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen geeignet sein.



Bewegungsstörungen

105

Geno- und Phänotypisierung von Kindern mit genetischen Bewegungsstörungen: Eine internationale Registerstudie (DEEPTYPE)

Nina-Maria Wilpert¹, Ana Luísa de A. Marcelino², Andrea Kühn², Angela M. Kaindl¹, Markus Schülke-Gerstenfeld¹
¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité -
Universitätsmedizin Berlin, Neurologie, Sektion Bewegungsstörungen, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Bewegungsstörungen im Kindesalter können erworbener oder angeborener (genetischer) Genese sein. Fortschritte der genetischen Diagnostik führten in den letzten Jahren zu einer deutlichen Erweiterung des Spektrums monogenetischer Bewegungsstörungen mit Krankheitsbeginn im Kindesalter und ermöglichen die Entwicklung präziser individueller Behandlungsstrategien. Beschreibungen des natürlichen Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit vom Gendefekt sind von essenzieller Bedeutung für die Abschätzung der Prognose und die Objektivierung zukünftiger Therapieergebnisse. Die Fallzahlen von Kindern mit Bewegungsstörungen mit einer bestimmten genetischen Diagnose sind häufig sehr klein und eine multizentrische Vergleichbarkeit ist schwierig aufgrund fehlender standardisierter Diagnostik und Phänotypisierung kindlicher Bewegungsstörungssyndrome. Folgende Aspekte verkomplizieren die standardisierte Erfassung:

1. In Abgrenzung zu Bewegungsstörungen im Erwachsenenalter treten Bewegungsstörungen im Kindesalter häufig als komplexes Syndrom auf und eine Einteilung in symptomorientierte Kategorien und Register ist kaum möglich.
2. Bei der Phänotypisierung von Kindern mit Bewegungsstörungen ist die motorische und kognitive Entwicklung zu berücksichtigen, insbesondere bei der Evaluation von Therapieerfolgen.
3. Die schriftliche Beschreibung komplexer Bewegungsstörungen gestaltet sich schwierig, weshalb häufig Videoaufnahmen herangezogen werden müssen, deren Speicherung eine Herausforderung für den Datenschutz und Schutz der Persönlichkeitsrechte darstellt.

Wir entwickeln deshalb ein internationales Register (DEEPTYPE) zur Erfassung von Kindern mit genetisch bedingten Bewegungsstörungen, um die Geno- und Phänotypisierung zu standardisieren, um krankheitsspezifische Perzentilen zu generieren und um eine Plattform zum Hochladen von Video- und MRT-Aufnahmen zu schaffen.

Methoden: Zur Programmierung der Datenbank und elektronischen Datenerfassung nutzen wir die Browser-basierte Software REDCap. Es erfolgte ein Abgleich mit dem Datensatz des Registers ERN-RND (European Reference Network on Rare Neurological Diseases). Ein Ethikantrag und Datenschutzvotum wurden nach den lokalen Regularien in Berlin gestellt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Das DEEPTYPE Register standardisiert die Phänotypisierung von Kindern mit Bewegungsstörungen genetischer Genese durch:

1. Eine vereinheitlichte Anamnese,
2. Eine altersentsprechende neurologische Testbatterie und,
3. Kodierung von Symptomen mittels der „Human Phenotype Ontology (HPO)“. Rohdaten serieller Videoaufnahmen und zerebraler Bildgebung können zur Analyse über das Register geteilt werden. Das DEEPTYPE Register schafft somit einen Datensatz zur Generierung krankheits- und altersspezifischer Perzentilen seltener Bewegungsstörungssyndrome. Datenzugänge partizipierender Zentren zur Bearbeitung spezifischer Fragestellungen sollen in Zukunft über ein Datenkomitee verwaltet und vergeben werden.

NUDT2-Varianten sind mit einer neuartigen rezessiven neurologischen Erkrankung mit Intelligenzminderung, Gangstörung und peripherer Neuropathie assoziiert

Ralf A. Husain¹, J Christopher Hennings², Jan Giesecke³, Xinfu Jiao⁴, Majid Alfadhel⁵, Marwan Nashabat⁵, Fowzan S Alkuraya⁶, Ayman W. El-Hattab⁷, Willie Reardon⁸, Christian Beetz⁹, Peter Bauer⁹, Kathrine Bjørge¹⁰, Audrey Putoux¹¹, Gaetan Lesca¹², Damien Sanlaville¹², Julia Rankin¹³, Muhammad Ilyas¹⁴, Asif Mir¹⁴, Saad Mehmood Abbasi¹⁵, Stephanie Efthymiou¹⁶, Natalia Dominik¹⁶, Alistair Pagnamenta¹⁷, Reza Maroofian¹⁶, Henry Houlden¹⁶, Robert W. Taylor¹⁸, Maren Rautenberg¹⁹, Tobias B. Haack¹⁹, Hans Joachim Mentzel²⁰, Christian A Hübner², Mike Kiledjian⁴, Ignacio Rubio³, Peter Huppke¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neuropädiatrie, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Institut für Humangenetik, Jena, Deutschland; ³Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Center for Sepsis Control and Care, Jena, Deutschland; ⁴Rutgers University, Department of Cell Biology and Neurosciences, Piscataway, New Jersey, United States; ⁵King Abdullah International Medical Research Centre, Medical Genomic Research Department, Riyadh, Saudi Arabia; ⁶Centre for Genomic Medicine, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Department of Translational Genomics, Riyadh, Saudi Arabia; ⁷College of Medicine, University of Sharjah, Department of Clinical Sciences, Sharjah, United Arab Emirates; ⁸Children's Health Ireland (CHI), Clinical Genetics, Crumlin, Ireland; ⁹Centogene GmbH, Rostock, Deutschland; ¹⁰Oslo University Hospital, Department of Medical Genetics, Oslo, Norway; ¹¹Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Service de génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement, Bron, France; ¹²Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Service de cytogénétique, Bron, France; ¹³Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Department of Clinical Genetics, Exeter, United Kingdom; ¹⁴International Islamic University, Faculty of Basic and Applied Sciences, Department of Biological Sciences, Islamabad, Pakistan; ¹⁵International Islamic University, Department of Bioinformatics and Biotechnology, Islamabad, Pakistan; ¹⁶UCL Queen Square Institute of Neurology, Department of Neuromuscular Disorders, London, United Kingdom; ¹⁷Wellcome Centre for Human Genetics, Oxford NIHR Biomedical Research Centre, Oxford, United Kingdom; ¹⁸Translational and Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Wellcome Centre for Mitochondrial Research, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; ¹⁹Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Tübingen, Deutschland; ²⁰Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Sektion Kinderradiologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Homozygote Stoppvarianten in NUDT2 wurden bisher bei 10 Kindern und jungen Erwachsenen aus 6 unabhängigen Familien mit globaler Entwicklungsverzögerung und teilweise Neuropathie sowie möglicher Eisenablagerung im Globus pallidus berichtet. Basierend auf diesen Befunden wurde eine NUDT2-assoziierte rezessive neurologische Erkrankung postuliert, deren Kausalität aber noch nicht erwiesen wurde.

Das Gen NUDT2 kodiert für die Nudix Hydrolase 2, ein mRNA-Prozessierungsenzym. NUDT2 entfernt spezifisch modifizierte 5'-Nukleotid-Derivate der mRNA vor der Translation (decapping). Cap-Gruppen vermitteln die mRNA-Bindung an das Ribosom und regulieren die mRNA-Stabilität, NUDT2 beeinflusst daher die Translation und die Stabilität der mRNA. Während Nudix Hydrolasen in allen Organismen hoch konserviert sind und menschliche Zellen 18 verschiedene Nudix-Hydrolasen haben, wurden bisher keine Krankheitsassoziationen nachgewiesen.

Ziele: Wir haben bi-allelische, rezessive Varianten in NUDT2 durch Exom- und Genomsequenzierung bei 11 Patienten und Patientinnen aus 7 unabhängigen Familien mit entwicklungsneurologischen Erkrankungen identifiziert und zusammen mit 5 zuvor berichteten Patienten und Patientinnen klinisch charakterisiert.

Fragestellung: Die Gruppe der Patienten und Patientinnen im Alter von 3 bis 21 Jahren mit Herkunft aus Europa, Nordafrika, Mittlerer Osten und Asien war gekennzeichnet durch ein Präsentationsalter innerhalb der ersten 18. Lebensmonate, Muskelhypotonie, motorische Entwicklungsverzögerung, Gangstörung und milde Intelligenzminderung. Folgende Merkmale bestanden bei einem Teil der Patienten und Patientinnen: Konsanguinität, verminderte fetale Kindsbewegungen, Muskelschwäche, progrediente Gangstörung mit ataktischer Komponente sowie sensomotorische Neuropathie.



Zerebrale MRT-Diagnostik ergab bei 7 von 11 Patienten und Patientinnen Balkenmangel, 4 von 11 Patienten und Patientinnen Myelinisierungsverzögerung und 2 von 11 Patienten und Patientinnen symmetrische SWI-Signalabsenkung im Globus pallidus im Sinne einer Eisenablagerung.

Methoden: Auf molekularer Ebene konnten vier seltene, homozygote Varianten in *NUDT2* nachgewiesen werden, von denen zwei Nonsense- bzw. Missense-Varianten bisher nicht berichtet wurden. In silico-Vorhersagen wiesen auf schädigende bzw. wahrscheinlich schädigende Wirkungen der Varianten in evolutionär hoch konservierten Genabschnitten hin. Eine zytoplasmatische Lokalisation von überexprimiertem Wildtyp-NUDT2-Protein wurde immunzytochemisch in murinen neuronalen Zellen nachgewiesen und NUDT2 zeigte eine Ko-Lokalisation mit Markern von mRNA-processing-bodies. In transfizierten HEK293-Zellen und Fibroblasten von Patienten und Patientinnen mit trunkierenden Varianten zeigte sich ein Verlust der NUDT2-Expression, während mit Missense-Varianten weiterhin NUDT2 exprimiert wurde. Enzymatische *in vitro* mRNA-Decapping-Aktivitätsassays mit rekombinant in *E. coli* hergestellten mutierten NUDT2-Proteinen zeigten einen erheblichen bis vollständigen Verlust der m7G-RNA-Decapping-Enzymaktivität im Vergleich zu Wildtyp-NUDT2.

Ergebnisse: Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse, dass bei Patienten und Patientinnen mit geistiger und motorischer Entwicklungsverzögerung, Gangstörung sowie peripherer Neuropathie und Eisenablagerung in den Basalganglien pathogene *NUDT2*-Varianten mit verminderter mRNA-Prozessierungsaktivität assoziiert sind.

Schlussfolgerungen: Es handelt sich um eine neuartige rezessive neurologische Erkrankung und zudem die erste Beschreibung einer menschlichen Erkrankung aufgrund einer gestörten Funktion einer Nudix Hydrolase.

300

Opsoclonus-Myoclonus-Ataxie-Syndrom (OMAS) mit initialer Präsentation einer postinfektiösen cerebellären Ataxie - eine diagnostische Herausforderung

Katrin Lengnick¹, Cornelia Vetter², Oliver Maier¹

¹Ostschweizer Kinderspital, KER-Zentrum, St. Gallen, Schweiz; ²Ostschweizer Kinderspital, Kinderonkologie, St. Gallen, Schweiz

Hintergrund: Wir berichten über ein 22 Monate altes Mädchen, welches sich nach Hand-Fuss-Mundkrankheit aufgrund einer Gang- und Standataxie auf der Notfallstation vorstellte. Zudem präsentierte das Mädchen Verhaltensauffälligkeiten mit vermehrter Ängstlichkeit und Schlafschwierigkeiten, welche die Eltern auf die kürzliche Geburt des Bruders zurückführten. Die durchgeführten Untersuchungen, Blutentnahme, Lumbalpunktion und MRI Schädel ergaben Normalbefunde, weswegen wir von einer akuten postinfektiösen zerebellären Ataxie ausgingen. Aufgrund eines fraglichen Krampfanfalls im Verlauf, Erweiterung der Diagnostik mit EEG, LP inklusive Bestimmung der ZNS-Autoantikörper und augenärztliche Untersuchung. Auch diese Untersuchungen blieben unauffällig. Dennoch zeigte das Mädchen eine zunehmende Irritabilität, Ataxie, Schwäche und fragile Rückenschmerzen, weswegen wir eine erneute MRI Bildgebung von ZNS und gesamter Wirbelsäule durchführten. Diese ergab eine Raumforderung retroperitoneal links verdächtig auf ein Neuroblastom. Bei Verdacht auf Opsoclonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom (OMAS) wurde eine erneute ophthalmologische Untersuchung durchgeführt, welche nur bei forcierten Sakkaden eine diskrete unkoordinierte Augenbewegungsstörung ergab. Die laborchemische Bestimmung von NSE im Serum und der Katecholaminen im Urin waren unauffällig. Die Biopsie ergab ein Ganglioneurom, welches operativ partiell entfernt wurde. Wir begannen eine hochdosierte Cortisontherapie mit Dexamethason (1mg/m² für 3 Tage alle 4 Wochen) gemäß der multinationalen europäischen Studie für Kinder mit OMS/DES (Version 2.0, Dezember 2016) woraufhin sich nach wenigen Tagen ein Rückgang aller Symptome in der Mitchel & Pike OMS Rating Scale zeigte. Bereits nach 3 Wochen kam es jedoch zum Rezidiv, mit wieder zunehmender Ataxie, Schlaf- und Verhaltensstörung. Aufgrund dessen erfolgte eine Eskalation der Therapie auf Rituximab (375mg/m²; 2x im Abstand von 1 Woche) worunter bei regelmäßiger Fortsetzung der unveränderten Dexamethasongabe Remission erreicht und aktuell eine altersentsprechende Entwicklung beobachtet werden konnte.

Schlussfolgerungen: Das Opsoclonus-Myoklonus-Ataxie Syndrom (OMAS) im Kindesalter ist eine seltene Erkrankung des Nervensystems und präsentiert sich in der Regel als Kombination von Augenbewegungsstörung und Myoklonus, begleitet von Ataxie, Irritabilität und Schlafstörung. Das OMAS kann primär inkomplett nach viralen Infekten, mit und ohne Neuroblastomnachweis, auftreten. Die Unterscheidung ist daher initial oft schwierig. Eine zeitnahe Diagnosestellung ist jedoch essenziell, um durch schnellem Therapiebeginn rasch Remission zu erreichen und damit irreversible Schäden und Entwicklungsstörungen zu verhindern. Aktuelle Diagnose und Therapieempfehlungen werden 2022 publiziert (Rossor et al 2022, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, in press). In unserem Fall war das Leitsymptom eine Ataxie, welche sich nach viralem Infekt entwickelte und von uns daher primär als postinfektiöse zerebelläre Ataxie interpretiert wurde. Die Augensymptomatik war klinisch erst im Verlauf sichtbar und auch dann nur intermittierend und sehr milde ausgeprägt. Wir empfehlen daher eine kurzfristige klinisch-neurologische Verlaufskontrolle von postinfektiösen zerebellären Ataxien. Bei fehlender Besserung sind weitere bildgebende und ophthalmologische Untersuchungen in die Wege zu leiten um auch inkomplette OMAS, sowie paraneoplastische Ursachen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln.

656

Einfluss der perkutanen Myofasziotomie auf das Gangbild bei Kindern mit spastischer Cerebralparese

Regina Zimmermann^{1,2}, Michael Poschmann³, Natalie Altschuck², Christian Bauer¹, Daniela von Pfeil¹, Peter Bernius³, Volker Mall^{1,2}, Nikolai Jung^{1,2}

¹kbo Kinderzentrum München, München, Deutschland; ²School of Medicine, Social Pediatrics, Technical University of Munich, München, Deutschland; ³Schön Klinik München Harlaching, München, Deutschland

Hintergrund: Die Cerebralparese (CP) ist eine frühkindliche, nicht progrediente Hirnschädigung mit einer Prävalenz von 2-3/ 1000 Lebendgeburten, die zu einer Störung von Bewegung und Haltung führt und sehr häufig mit einer Gangstörung einhergeht. Eine der häufigsten Ursachen, welche zu einer Gangstörung führt, ist ein erhöhter Muskeltonus, der im Verlauf zu einer sekundären Verkürzung der Muskelfaszien führt. Die Muskelfaszienvverkürzung kann durch eine perkutane Myofasziotomie (pMF), eine minimal-invasive Operationsmethode, korrigiert werden. Gleichzeitig kommt es in der Regel auch zu einer leichten Reduktion des Muskeltonus. Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Auswirkungen einer pMF auf das Gangbild von Kindern mit CP zu untersuchen.

Ziele: Evaluierung der in der klinischen Routine durchgeführten pMF hinsichtlich einer Veränderung der Gangabweichung im Vergleich zur Norm bei Patienten und Patientinnen mit CP im prä-, post-OP-Vergleich und im Langzeitvergleich (1 Jahr post-OP).

Fragestellung:

1. Führt die pMF post-OP zu einer Verbesserung der allgemeinen Gangabweichung bei Patienten und Patientinnen mit CP?
2. Führt die pMF post-OP zu einer Verbesserung weiterer Gangparameter, gangrelevanter Körperfunktionen und der Mobilität im Alltag?

Methoden: Es wurden 37 Kinder (w: n=17, m: n=20; Alter: 3-18 Jahre (Median: 9 Jahre) mit spastischer Cerebralparese (GMFCS: I-III, bilateral: n=24, unilateral: n=13) retrospektiv untersucht. Die Kinder absolvierten eine 3D-Ganganalyse (Vicon-System, Plug-in-Gait-Model) vor (T0) und drei Monate nach pMF (T1). 28 Kinder (bilateral: 19 (BSCP), unilateral: 9 (USCP)) wurden zusätzlich bei einer Follow-up-Untersuchung ein Jahr post-OP (T2) analysiert. Unterschiede des Gait-Profile-Score (GPS), der kinematischen Gangdaten sowie gangrelevanter Körperfunktionen und der Mobilität im Alltag wurden statistisch analysiert.

Ergebnisse: Der GPS als primäres Zielkriterium verbesserte sich signifikant in der Gruppe BSCP ($16,02 \pm 3,34^\circ \rightarrow 12,85 \pm 2,68^\circ$) und USCP ($12,44 \pm 2,93^\circ \rightarrow 10,00 \pm 2,44^\circ$) von T0 zu T1. Es konnte kein signifikanter Unterschied in beiden



Gruppen zwischen T1 und T2 beobachtet werden, jedoch fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen T0 und T2. Des Weiteren zeigte sich eine Zunahme des passiven Bewegungsmaßes insbesondere des oberen Sprunggelenks und der ischiokruralen Muskulatur (BSCP,USCP) sowie eine Reduktion der Spastizität der Plantarflexoren in beiden Gruppen und der Knieflexoren in BSCP zwischen T0 und T1. Bezüglich Muskelkraft, Zeit-Distanz-Parameter, oder der Parameter der Fragebögen („Functional Mobility Scale“, „Functional Assessment Questionnaire“) wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die pMF die Gehfunktion bei Kindern mit spastischer Cerebralparese drei Monate post-OP verbessern kann und die positiven Auswirkungen für mindestens ein Jahr erhalten bleiben.

750

Somatosensorische evozierte Potentiale bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Ataxia Telangiectasia

Marius Theis¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Neurometabolik und Prävention, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Ataxia telangiectasia (A-T) ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte neurodegenerative Multisystemerkrankung, die vor allem durch zerebelläre Ataxie, Immundefizienz, und chromosomale Instabilität charakterisiert wird, bei der aber auch extrapyramidale Bewegungsstörungen und peripher neuropathische Symptome vorliegen können^{1,2}

Aktuell gibt es keine kurativen Therapieoptionen, aber es werden verschiedene systemische Therapien, Stammzelltransplantationen, Gentherapie und Immunmodulation erprobt. Die Neurodegeneration des zentralen Nervensystems vornehmlich die zerebelläre Degeneration ist gut beschrieben. Jedoch ist noch relativ wenig über die Beteiligung des Hirnstamms, Rückenmark und des peripheren Nervensystems, die ebenfalls im Rahmen der Erkrankung auftritt, bekannt.

Ziele: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, genetisch gesicherte A-T-Patient*innen (klassisch und sog. variants) neurophysiologisch mittels somatosensorisch evozierten Potentialen der Medianus und Tibialis Nerven (SSEP's) zu untersuchen, um die Beteiligung des lemniskalen Reizleitungssystems bei A-T-Patienten und -Patientinnen zu objektivieren.

Fragestellung: Entwickelt sich bei Ataxia Telangiectasia mit zunehmenden Alter eine lemniskale Reizleitungsstörung?

Methode: Studienart: Prospektive Kohortenstudie

Patienten: 17 A-T-Patienten und - Patientinnen (16 Patienten und Patientinnen klassisch A-T, 1 Variant A-T. Alter 1-37 Jahre. Kontrollgruppe: Age-Gender-Height-Matched Klinische Evaluation: Neurostatus, Ataxie-Scores (SARA, Klockgether, ESFAT-C) Elektrophysiologie: somatosensorische evozierte Potentiale (SSEP's) der Medianus und Tibialis Nerven

Ergebnisse: Im 1.Lebensjahr zeigen sich reduzierte Tibialis-SEP-Amplituden und verlängerte Tibialis-SEP-Latenzen. Die Medianus-SEP-Amplituden zeigen sich ab dem 7.Lebensjahr vermindert, mit prolongierten Medianus-SEP-Latenzen ab dem 11.Lebensjahr. Dies deutet auf eine früher als bisher beschriebene Affektion des lemniskalen Reizleitungssystems hin. Ab dem 3. Lebensjahr zeigen sich auch klinische Symptome einer peripheren Neuropathie (kühle Akren, Kribbelparästhesien, reduzierte/erloschene Sehnenreflexe, etc.). Steigendes Alter korreliert mit progredienter peripherer Neuropathie, lemniskaler Affektion mit Entwicklung von pathologischen evozierten Potentialen (initial axonale Beteiligung mit reduzierten Amplituden und im Verlauf demyelinisierende Komponente mit verlängerterem Latenzen) und steigenden Ataxie-Scores.

Schlussfolgerung: Die Beteiligung des peripheren und lemniskalen Nervensystems wird bei AT hauptsächlich bei älteren Patienten und Patientinnen beschrieben. Im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung mittels evozierter Potentiale lassen sich aber auch schon im frühen Kindesalter Affektionen der peripheren Nerven und des lemniskalen

Reizleitungssysteme nachweisen. Bei aktuell fehlenden kausaltherapeutischen Optionen stehen hier konservative supportive Therapien im Vordergrund. Andererseits sollte die Beteiligung des peripheren und lemniskalen Nervensystems bei der Beurteilung systemischer Therapieversuche neben der zerebellären, zerebralen und spinalen Beteiligung ebenso berücksichtigt werden.

Literatur:

1. Verhagen M et.al. Neuromuscular abnormalities in ataxia telangiectasia: a clinical, electrophysiological and muscle ultrasound study. *Neuropediatrics*. 2007 Jun;38(3):117-21. PMID: 17985259.
2. Kieslich M et.al. Extracerebellar MRI-lesions in ataxia telangiectasia go along with deficiency of the GH/IGF-1 axis, markedly reduced body weight, high ataxia scores and advanced age. *Cerebellum*. 2010 Jun;9(2):190-7. PMID: 19898915.
3. Scarpini C et.al. Ataxia-Telangiectasia: Somatosensory, Brainstem Auditory, and Motor Evoked Potentials in six Patients. *Dev Med Child Neurol*. 1996 Jan;38(1):65-73. PMID: 8606018
4. Verhagen MM et.al. Neuropathology in classical and variant ataxia-telangiectasia. *Neuropathology*. 2012 Jun;32(3):234-44. PMID: 22017321
5. Wong V et.al. Ataxia telangiectasia in Chinese children: A clinical and electrophysiological study. *Clin Neurol Neurosurg*. 1987;89(3):137-44. PMID: 3665286

836

Repetitive neuromuscular magnetic stimulation for children with congenital or acquired brain injury

Michaela Veronika Bonfert^{1,1}, Leonie Grosse¹, Anne Meuche¹, Barbara Parzefall¹, Julian Schnabel¹, Malina Späh¹, Corinna Börner¹, Matthias Hösl², Florian Heinen¹, Steffen Berweck³, A. Sebastian Schröder¹

¹LMU Hospital, Dr. von Hauner Children's Hospital, Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine and LMU Center for Children with Medical Complexity, München, Deutschland; ²Schoen Clinic Vogtareuth, Gait and Motion Analysis Laboratory, Vogtareuth, Deutschland; ³Schoen Clinic Vogtareuth, Neurorehabilitation and Epileptology, Specialist Center for Pediatric Neurology, Vogtareuth, Deutschland

Background: Neurorehabilitation of children with congenital or acquired brain injury often is limited by impaired selective motor control. In these situations, neurostimulation can activate muscles by externally induced physiological sized electrical currents within the tissue. Regarding mobility, hip extension as well as ankle dorsiflexion play an important role for postural stability and economic and safe gait.

Against this background, our research group developed a protocol of a functional physiotherapeutic training applying repetitive neuromuscular magnetic stimulation (frNMS) to the gluteal muscles (GM) for patients with BSCP or the anterior tibial muscle (ATM) in patients with hemiparesis.

Objective: The studies aimed at evaluating the clinical effects of the two interventions by clinician observed instruments.

Methods: Six children aged 6 to 14 years with BSCP GMFCS level II to III underwent the intervention targeting to GM, while twelve children aged 6 to 11 years with hemiparesis or BSCP with a predominance of one body side took part in the ATM. The intervention comprised 12 (GM) and 10 (ATM) sessions of physiotherapeutic exercises combined with simultaneous rNMS. Stimulation was delivered by a protocol of alternating frequencies of 25 Hz and 35 Hz for 3 sec followed by 6 sec Off-time on behalf of a stimulator equipped with a selfcooling system. Net stimulation time yielded 20 min for GM and 15 min for ATM.

Results: During the GM intervention the total overall GMFM-66 score significantly improved from 69.3 (SD 4.9) to 70.4 (SD 4.8) ($\Delta+1.1$), corresponding to a medium sized effect ($p=0.017$). The dimension E score improved from 66.2 to 69.5 ($\Delta+3.2$), displaying a statistically significant clinical meaningful change of large size ($p=0.027$). Regarding change in 10MWT, on the individual level 4 participants for self-selected and 3 for maximal walking speed attained clinically mean-



ingful results, respectively. After the ATM intervention power of dorsiflexors significantly increased ($p=0.026$), Tardieu scale decreased ($p=0.059$). In 10MWT, on the individual level 6 participants for self-selected and 6 for maximal walking speed attained clinically meaningful results, respectively.

Conclusion: The personalized rNMS intervention demonstrated beneficial clinical effects, translating to meaningfulness in everyday life of the patients and their families. Further studies are warranted to closer investigate these effects together with the distinct mechanisms of action of this non-invasive, non-pharmacological approach.

861

Deutsches GNAO1 Patientenregister im Rahmen der ESNEK-Erhebung

Moritz Thiel¹, Daniel Bamborschke¹, Wibke Janzari², Birgit Assmann³, Simone Zittel-Dirks⁴, Steffi Patzer⁵, Andrea Auhuber⁶, Joachim Opp⁷, Eva Matzker⁸, Andrea Bevo⁹, Jürgen Seeger¹⁰, Andreas van Baalen¹¹, Brukhard Stüve¹², Knut Brockmann¹³, Sebahattin Cirak¹⁴, Anne Koy¹

¹Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Köln, Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselforschung, Heidelberg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ⁵Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Halle (Saale), Deutschland; ⁶Das allgemeine Krankenhaus Celle, Sozialpädiatrisches Zentrum, Celle, Deutschland; ⁷Sozialpädiatrisches Zentrum Oberhausen, Oberhausen, Deutschland; ⁸Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Neuropädiatrie, Cottbus, Deutschland; ⁹Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Tübingen, Deutschland; ¹⁰Sozialpädiatrisches Zentrum Frankfurt Mitte, Frankfurt, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, CAU Kiel, Klinik für Neuropädiatrie, Kiel, Deutschland; ¹²DRK-Kinderklinik, Abteilung für Neuropädiatrie, Siegen, Deutschland; ¹³Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Göttingen, Deutschland; ¹⁴Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sozialpädiatrisches Zentrum und Pädiatrische Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Pädiatrische Patienten und Patientinnen mit GNAO1-assoziierten Erkrankungen zeigen ein komplexes Krankheitsbild mit einer hyperton- hyperkinetischen Bewegungsstörung, einer schweren globalen Entwicklungsverzögerung und oftmals mit einer Epilepsie. Eine mögliche Manifestation ist die frühe epileptische Enzephalopathie, während bei anderen Patienten und Patientinnen die Bewegungsstörung mit hyperkinetischen Krisen der dominierende Phänotyp ist. Es sind weltweit aktuell fast 60 pathogene Varianten in GNAO1 veröffentlicht ohne eindeutige Genotyp-Phänotyp Korrelation. Die therapeutischen Ansätze umfassen Pharmakotherapie und Tiefe Hirnstimulation mit variierenden Effekten.

Ziele: Um den klinischen Verlauf und die Pathophysiologie besser zu verstehen, haben wir ein online Register für Patienten und Patientinnen mit GNAO1-assoziierten Krankheitsbildern in Deutschland aufgebaut.

Fragestellung: Ist eine Genotyp-Phänotyp Korrelation anhand eines bundesweiten Patientenregisters möglich?

Methoden: Mithilfe von ESNEK („Erhebung seltener neurologischer Erkrankungen im Kindesalter“) werden bundesweit seltene neurologische Erkrankungen im Kindesalter erfasst, um ausreichend große Patienten und Patientinnen-kohorten für klinisch-wissenschaftliche Projekte zu bilden. Im Rahmen des ESNEK-Konzepts haben wir systematisch klinische und genetische Daten sowie Umgebungsdaten von Patienten und Patientinnen mit pathogenen Varianten in GNAO1 gesammelt und anhand des online Registers (REDCap basiert) ausgewertet. Die Studie wurde zuvor von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zustimmend bewertet (19-19280).

Ergebnisse: Zwischen 2020 und 2022 konnte mit insgesamt 25 Patienten und Patientinnen (medianes Alter 9,0 Jahre [4 Monate - 24 Jahre]) die größte europäische Patienten- und Patientinnenkohorte mit pathogenen Varianten in GNAO1 dokumentiert werden.

Es zeigten sich 17 bekannte und 8 bisher nicht beschriebene Varianten in *GNAO1*. Bei 96 % der Patienten und Patientinnen war ein früher Krankheitsbeginn in den ersten Lebensmonaten mit muskulärer Hypotonie und/oder zerebralen Anfällen festzustellen. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten 96 % der Patienten und Patientinnen eine hyperkinetische Bewegungsstörung mit Dystonie (83 %) und Choreoathetose (50 %) und intermittierender muskulärer Hypotonie (91 %). Bei 46 % der Patienten und Patientinnen trat mindestens einmalig eine lebensbedrohliche krisenhafte Verschlechterung der Bewegungsstörung auf, die eine stationäre Krankenhausaufnahme erforderlich machte. Bei 63 % der Patienten und Patientinnen wurden zerebrale Anfälle dokumentiert, überwiegend therapie-refraktär. Bei 38 % erfolgte eine Tiefe Hirnstimulation (THS) im Globus pallidus mit gutem Therapieansprechen (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Ratings Scale präop 101 ± 15.2 versus postop 67 ± 17.6). Insbesondere sistierten unter der THS die hyperkinetischen Krisen.

Schlussfolgerung: Das phänotypische und genotypische Spektrum des Patienten und Patientinnenkollektivs ist sehr variabel. Zukünftig sind internationale Kollaborationen erforderlich, um Genotyp-Phänotyp Korrelationen anhand von größeren Kohorten untersuchen zu können. Dafür bietet das aufgebaute *GNAO1*-Register die Grundlage. Ebenso sind prospektive Studien notwendig, um den individuellen Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen systematisch zu erfassen, um neue Therapieoption zu ermöglichen und bestehende zu verbessern.

885

Ataktische Cerebralparese in Europa: Prävalenz, Klinisches Profil und Pathogenese

Veronka Horber¹, Ingeborg Krägeloh-Mann¹, Kate Himmelmann², Elodie Sellier³

¹Universitätsklinikum Tübingen - Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland; ²Universitas Regia Gothoburgensis, Göteborg, Sweden; ³Grenoble Alpes University, Grenoble, France

Hintergrund: Die ataktische Cerebralparese ist die kleinste Subgruppe der Cerebralparesen (CP). Für die spezifische Charakterisierung sind hohe Fallzahlen erforderlich. Die Prävalenz im Laufe der Zeit wurde bisher nicht untersucht.

Ziele: Die Datenbank der JRC-SCPE (Joint Research Center-Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) ermöglicht populationsbasierte Analysen auf der Basis validierter Kriterien – hier bezüglich Prävalenz, klinischem Profil, perinatalen Daten, zerebraler Bildgebung und Daten zum genetischen Hintergrund.

Fragestellung: Ändert sich die Prävalenz der ataktischen CP in Europa? Unterscheidet sich das Profil der Schwere der CP von anderen Subtypen? Welche Hinweise zur Pathogenese gibt die cerebrale Bildgebung? Welche Evidenz gibt es für eine genetische Grundlage?

Methoden: Daten von Kindern mit ataktischer CP aus der zentralen Datenbank der JRC-SCPE, geboren 1980-2010, wurden analysiert bezüglich Prävalenz über die Zeit, Profil der motorischen und assoziierten Behinderungen, zerebraler Bildgebung, perinataler Daten und dem Vorliegen von Syndromen, definiert nach den Guidelines der SCPE (1,2).

Ergebnisse: 679 Kinder mit ataktischer CP in 20 Europäischen Registern wurden identifiziert. Sie repräsentieren 4,5 % aller Kinder mit CP. Die Proportion der ataktischen CP variierte von 0 % bis 13 % in den Registern. Die Prävalenz in der analysierten Zeit bewegte sich zwischen 7,7/100000 Lebendgeburten in 1980 und 7,3/100000 Lebendgeburten in 2010, ohne signifikante Änderung über diese Zeit ($p=0.19$). 70 % der Kinder mit ataktischen CP konnten laufen, aber 40 % hatten eine schwere intellektuelle Beeinträchtigung. Kinder mit ataktischen CP waren in 79 % reif geboren und 77 % hatten ein normales Geburtsgewicht. Die zerebrale Bildgebung zeigte in mehr als 80 % ein nicht-läsionelles Muster: 28,5 % Fehlbildungen, 27,3 % Normalbefund und 23,5 % sonstige nicht-läsionelle Muster. Genetische Syndrome wurden in 8,7 % der Kinder beschrieben.

Schlussfolgerungen: Selbst mit gut definierten strikten Kriterien bleibt die Diagnose einer ataktischen CP eine Herausforderung und es gibt bedeutende Variationen zwischen Registern im Umgang mit diesem CP-Subtyp. Die ataktische CP unterscheidet sich von anderen CP-Subtypen: ataktische CP tritt bei reifgeborenen Kindern auf und die Ursache ist selten läsionell. Nach der zerebralen Bildgebung ist eine umfassende genetische Abklärung bei diesem CP-Subtyp speziell indiziert.

**Literatur:**

1. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(12):816-824. doi:10.1017/s0012162200001511
2. Himmelmann K, Horber V, De La Cruz J, Horridge K, Mejaski-Bosnjak V, Hollody K et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(1):57-64. doi:10.1111/dmcn.13166

888

Dissoziativ oder dyston? - Ausgeprägte bizarre Bewegungsstörung bei 17-jähriger Patientin (Videobeitrag)

Verena Leppmeier¹, Michael Zech², Steffen Berweck¹, Simone Demund¹

¹Schön Klinik Vogtareuth, Neuropädiatrie, Vogtareuth, Deutschland; ²Institut für Neurogenomik, Helmholtz Zentrum München und Institut für Humangenetik, TU München, Humangenetik, München, Deutschland

Hintergrund: Die DYT1-Dystonie, auch bekannt als primäre Torsionsdystonie mit Mutation im TOR1-Gen, ist die häufigste der primären genetischen Dystonieformen. Die Prävalenz ist ca. 1:160.000. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant, jedoch zeigt sich eine unterschiedliche Penetranz. Nichtsdestotrotz wurde die Erkrankung bei unserer Patientin trotz aufwändiger Diagnostik und Therapie nicht erkannt und als dissoziative Bewegungsstörung eingeordnet.

Klinischer Verlauf: Die 17 jährige Patientin stellte sich bei hohem Leidensdruck zur weiteren Abklärung der Bewegungsstörung und zur Neurorehabilitation stationär vor. Anamnestisch seit dem frühen Grundschulalter Probleme bei längerem Schreiben am ehesten im Sinne eines dystonen Schreibkrampfes, im Alter von 10 Jahren Verschlechterung des Fahrradfahrens durch Abrutschen des rechten Beins. Rasche Verschlechterung der Bewegungsstörung bis zur Rollstuhl-abhängigkeit. Über den Verlauf der Erkrankung war eine ausführliche Diagnostik mit Bildgebung und Stoffwechselluntersuchungen, aber keine genetische Untersuchung erfolgt.

Ein Versuch mit L-DOPA blieb ohne Erfolg, so dass der Verdacht auf Vorliegen einer dissoziativen Bewegungsstörung geäußert wurde. Ambulante und stationäre kinder-und jugendpsychiatrische Abklärungen und Therapien führten zu keiner Verbesserung.

In unserer Klinik erfolgte eine erneute Diagnostik (hochauflösende Bildgebung des Schädels, Liquorpunktion mit unauffälligen Ergebnissen). In der forschungsbasierten Exom-Analyse des Helmholtz Instituts/ TU München konnte nun endlich eine Mutation im TOR1-Gen gefunden und die Diagnose einer DYT1-Dystonie gestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die Diagnose macht die Patientin zu einer optimalen Kandidatin für den Einsatz eines tiefen Hirnstimulators (DBS). Dieser war von uns bereits bei dringendem Verdacht einer genetischen Ursache der Dystonie in Erwägung gezogen worden. Jedoch entschied sich die Familie erst nach Erhalt des genetischen Befundes dafür, da davor keine klare Prognose gegeben werden konnte.

Der tiefe Hirnstimulator wurde letzten Sommer eingesetzt. Die sehr beeindruckende Verbesserung wurde mit Vorher/Nachher Videos festgehalten. Aus unserer Sicht ist bei Bewegungsstörungen eine sorgfältige Anamnese und die Durchführung bzw. Wiederholung der genetischen Diagnostik äußerst relevant, um eine Diagnose zu stellen. Dies ist nicht nur eine enorme Erleichterung für die betroffenen Patienten und Patientinnen, sondern birgt auch in einigen Fällen therapeutische Optionen

Oculomotor apraxia after post-hemorrhagic cerebellar lesion: Case report and review of the literature

Alisa Gscheidmeier^{1,2}, Martin Nentwich³, Simone Demund¹, Martin Staudt^{1,2}

¹Schön Klinik Vogtareuth, Neuropädiatrie, Vogtareuth, Deutschland; ²Universitätsklinikum Tübingen, Kinderheilkunde, Abteilung III, Tübingen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Würzburg, Augenheilkunde, Würzburg, Deutschland

Background: Oculomotor apraxia is characterized by absent voluntary horizontal saccadic movements. Approximately starting by the age of 4 months, patients present with jerky head movements as a compensating mechanism.

MRI is often normal; some patients, however, show cerebellar malformations or non-specific cerebellar pathologies. Cerebellar lesions causing oculomotor apraxia have, to our knowledge, not been described yet.

Methods: We present a 5-year-old former preterm child (gestational age, 32+2 weeks) with right-sided spastic cerebral palsy, GMFCS 2, who developed oculomotor apraxia within the first year of life.

Results: MRI (performed 10 days after birth) revealed residual signs of intraventricular hemorrhage, bilateral periventricular white matter lesions and post-hemorrhagic cerebellar lesions apparently acquired intrauterinely. The jerky head movements occur bilaterally, but are more pronounced when the child looks to the right.

Discussion: In previous studies, cerebellar hypoplasia and cerebellar malformations, especially in Joubert syndrome, have been discussed to be associated with oculomotor apraxia. This case suggests that oculomotor apraxia can also be caused by a post-hemorrhagic cerebellar lesion.

Klinisch-neurologische Leitsymptome ATP1A3 abhängiger Erkrankungen

Hendrik Rosewich¹, Allison Brashear², Matthew Sweney³, Kathleen J Sweadner⁴, Laurie J Ozelius⁵, Jutta Gärtner¹

¹University Medical Center Göttingen, Georg August University, Göttingen, Germany, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Neurology, Göttingen, Deutschland; ²University at Buffalo, Dean of the Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, New York, United States; ³University of Utah School of Medicine, Departments of Pediatrics and Neurology, Division of Pediatric Neurology, Salt Lake City, Utah, United States; ⁴Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Department of Neurosurgery, Boston, MA, United States; ⁵Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Department of Neurology, Boston, MA, United States

Hintergrund: Seit der Identifikation der genetischen Grundlage des rasch-beginnenden Dystonie-Parkinsonsyndroms 2004, ist die Zahl der Erkrankungen, die durch Mutationen im *ATP1A3* Gen verursacht werden, stetig gestiegen. Die erhebliche phänotypische Variabilität dieser Erkrankungsgruppe erschwert die klinische Zuordnung und damit eine zielgerichtete Diagnostik.

Ziele: Identifikation des Kernphänotyps ATP1A3 abhängiger Erkrankungen.

Fragestellung: Welche klinisch-neurologischen Symptomkonstellationen und welche klinischen Verläufe legen den Verdacht auf eine ATP1A3 abhängige Erkrankung nahe?

Methoden: Systematische Analyse der klinisch-neurologischen Symptome und Krankheitsverläufe von Patienten und Patientinnen mit Mutationen im *ATP1A3* Gen.

Folgende Erkrankungen wurden dabei berücksichtigt: Rasch-beginnendes Dystonie-Parkinsonsyndrom (rapid-onset dystonia-parkinsonism, RDP, DYT12), alternierende Hemiplegie des Kindesalters (alternating hemiplegia of childhood, AHC), CAPOS Syndrom (cerebelläre Ataxie, Areflexie, Pes cavus, Optikusatrophy, sensorineurale Schwerhörigkeit), früh



beginnende infantile epileptische Enzephalopathie (early infantile epileptic encephalopathy, EIEE), schnell beginnende kindliche Ataxie (childhood rapid onset ataxia, CROA) sowie wiederkehrende Enzephalopathie mit schnell einsetzender Ataxie (relapsing encephalopathy with rapid onset cerebellar ataxia (RECA)).

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass es sich bei den oben genannten ATP1A3 abhängigen Erkrankungen um charakteristische klinische Entitäten innerhalb eines klinischen Kontinuums handelt. Charakteristischerweise findet sich häufig ein durch unterschiedliche physische, chemische oder emotionale Trigger ausgelöster akuter Beginn mit anschließend entweder monophasischem oder polyphasischem Erkrankungsverlauf.

Wir konnten Symptome identifizieren, die in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankungsbeginn und zu jedem möglichen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Diagnose einer ATP1A3 abhängigen Erkrankung nahelegen. Im Säuglings- und Kleinkindesalter sollten Symptome einer alternierenden Hemiparese, -plegie oder -dystonie, akute paroxysmale Episoden eines monoculareren Nystagmus, eine akute schlaffe Quadriplegie sowie wiederkehrende paroxysmale tonische oder dystone epilepsieähnliche Episoden an eine ATP1A3 abhängige Erkrankung denken lassen. Bei älteren Kindern und Jugendlichen steht insbesondere ein akuter Beginn einer Ataxie, die entweder episodisch auftritt oder als konstantes Symptom bestehen bleibt, eine paroxysmale (Hemi-) Dystonie sowie akute und fluktuierende motorische Defizite (Ataxie, Chorea, Hemiplegie, -parese) im Vordergrund.

Darüber hinaus stellen insbesondere wiederkehrende Episoden mit klinischen Zeichen einer Epilepsie (mit oder ohne EEG Auffälligkeiten) ein häufiges Symptom da, die jedoch fast ausschließlich durch andere klinisch-neurologische Symptome begleitet sind. Altersunabhängig sollte ein asymmetrisches paroxysmales Auftreten einer Hemiplegie oder -parese, Quadriplegie oder -parese, Spastik, Dystonie und Dyskinesie, mit oder ohne anschließend auftretende fixe neurologischen Defizite an einer Erkrankung aus diesem Spektrum denken lassen.

Paroxysmale bulbäre Symptome (Dysarthrie/Dysphagie), mit oder ohne Rückbildung werden ebenfalls unabhängig die eine genetische Analyse des ATP1A3 Gens bedingen sollten. Diese umfassen eher konstant auftretende, unterschiedliche Beeinträchtigungen in den Bereichen Kognition, Sprache und Verhalten.

In den letzten zwei Jahren konnten nun auch schwere Hirnentwicklungsstörungen auf dem Boden von neuen Mutationen im ATP1A3 Gen identifiziert werden, die entsprechend der Hirnentwicklungsstörung andere Symptome als die hier für das Spektrum beschriebenen aufweisen.

Schlussfolgerungen: Die Identifikation der klinisch-neurologischen Leitsymptome und deren Bündelung zu Kernphänotypen ermöglicht eine schnelle zielgerichtete Diagnostik. Dadurch können sowohl belastende Zusatzuntersuchungen vermieden, als auch bereits erfolgreich für diese Erkrankungsgruppe eingesetzte medikamentöse Therapien eingesetzt werden.

The Clinical, Molecular and Neuroimaging Spectrum of ZFYVE26-Related Hereditary Spastic Paraplegia (SPG15) – A Cross-Sectional Analysis

Afshin Saffari¹, Sonja Neuser², Aleksandr Strelko¹, Alisa Mo¹, Helena Rosengarten¹, Catherine Jordan¹, Marie Davis³, Mustafa Sahin¹, Craig Blackstone⁴, Edward Yang¹, Darius Ebrahimi-Fakhari¹

¹Boston Children's Hospital, Boston, United States; ²University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Deutschland; ³University of Washington, Seattle, United States; ⁴Massachusetts General Hospital, Boston, United States

Background: ZFYVE26-related hereditary spastic paraplegia (HSP) is a complicated form of HSP characterized by early-onset and progressive spasticity and weakness of the lower limbs, accompanied by further neurological signs such as cognitive impairment, ataxia, thinning of the corpus callosum, white matter abnormalities, cerebral atrophy, and macular pigmentation.

Objectives: To describe the clinical and molecular features of ZFYVE26-related HSP in order to promote clinical trial readiness.

Methods: 36 patients with bi-allelic variants in ZFYVE26 were recruited from our Registry for Early-onset Hereditary Spastic Paraplegia (NCT04712812). A cross-sectional analysis was conducted using standardized questionnaires. Disease severity was quantified using the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). Results were compared to 66 previously published cases.

Results: While symptom onset was in early childhood, a molecular diagnosis was reached at a median age of 14.5 years (IQR=5), indicating a significant diagnostic delay. 39 distinct variants in ZFYVE26 were identified. Most patients presented with developmental delay or a learning disability. This preceded the onset of motor symptoms by several years. Spasticity in the lower extremities involved the ankles first, with subsequent progression to proximal areas. Spasticity in the upper extremities was seen in a subset (33%, mean age: 35.7±3.1 (SD) years). Extrapyramidal movement disorders and neurogenic bladder dysfunction were common. Swallowing dysfunction was reported in 4 individuals with advanced disease. Brain MR imaging showed a thin corpus callosum and signal changes of the anterior forceps as well as non-specific cortical and cerebellar atrophy in a subset of patients. The mean SPRS score was 23.2±12.5 (SD), with a median spasticity subscore of 6 (IQR=5). Both scores showed moderate correlation with disease duration ($R_{adj}^2=0.4$ and $R_{adj}^2=0.41$).

Conclusions: We delineate the clinical, neuroimaging and molecular spectrum of ZFYVE26-related HSP, demonstrate the progressive evolution of the disease and validate clinical rating scales as quantitative disease monitoring tools.

Fallbeschreibung eines Patienten mit einer hyperkinetisch choreoathetotisch-dystonen Bewegungstörung in Folge einer neuen PDE10A Variante

Gesa Trieschmann¹, Katharina Wach², Maria Abel¹, Michael Zech^{3,4}, Steffen Berweck¹

¹Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ²Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland; ³Technische Universität München, München, Deutschland; ⁴Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

Hintergrund: Homozygote PDE-10A Varianten können im Kindesalter zu einer hyperkinetischen Bewegungsstörung führen. Phosphodiesterase-10A ist essenziell für die Bewegungskontrolle. Es wird in den mittelgroßen dornentragenden Projektionsneurone (MSNs) des Striatum exprimiert und kontrolliert dort den Abbau von cAMP und cGMP.

Fallbeschreibung: Im Rahmen einer studienbasierten Trio-Exom Analyse wurde bei einem Patienten eine neue homozygote PDE10A: -NM_001130690.2:c.652C>T, NP_001124162.1:p.Arg218Trp Variante gefunden. Diese führt zur Substitution einer Aminosäure in der GAF-A Region, der Phosphodiesterase10A. Unser Patient ist 10 Jahre, männlich, irakischer



Herkunft und hat gesunde konsanguinen Eltern, welche Träger der Variante sind. Sein craniales MRT ist unauffällig. Er hat eine choreoathetotisch-dystone Bewegungsstörung. Die unwillkürlichen hyperkinetischen Bewegungen unseres Patienten treten am gesamten Körper auf und werden durch Aufregung und bei Aktivitäten verstärkt.

Erste Symptome wurde im Alter von 6 Monaten bemerkt. Er ist nicht in der Lage frei an der Bettkante zu sitzen, zu stehen oder zu gehen. Er kann einen Aktivrollstuhl und ein Therapieliegegerad selbstständig fahren. Er hat eine Dysarthrie. Seine kognitiven Fähigkeiten scheinen altersentsprechend zu sein, sind jedoch aufgrund der Sprachbarriere schwer zu beurteilen. Es erfolgte ein Therapieversuch mit L-Dopa, da eine Reduktion der Bewegungsstörung bei zwei Schwestern mit einer PDE10A Variante beschrieben wurde. Da die Therapie bei unserem Patienten keine klare Symptomverbesserung (max. 5mg/kgKG) zeigte, wurde L-Dopa ausgeschlossen.

Auch die nachfolgende Therapie mit Tetrabenazin zeigt bisher keine Besserung der Symptome. Aufgrund der choreoathetotisch-dystonen Bewegungen wird die Implantation eines Tiefen-Hirn-Stimulators aktuell interdisziplinär diskutiert und geplant.

934

Primäre immunvermittelte zerebelläre Ataxie: Zwei Patienten mit protrahierter Diagnosestellung und erfolgreicher Therapie

Jan Kern¹, Samuel Gröschel¹, Andrea Bevo¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Immunvermittelte cerebelläre Ataxien beinhalten neben der primären autoimmunen cerebellären Ataxie auch die anti-GAD-assoziierte cerebelläre Ataxie, die cerebelläre Form der Hashimoto-Enzephalopathie, die Glutenataxie, die paraneoplastische cerebelläre Degeneration und das Opsoclonus-myoclonus Syndrom. Die meisten dieser Erkrankungen sind mit antineuronalen Antikörpern assoziiert. Insbesondere bei Kindern können immunvermittelte cerebelläre Ataxien durch Infekte getriggert werden. In Fällen, in denen spezifische antineuronale Antikörper fehlen bleibt die Diagnose herausfordernd.

Ziel: Wir berichten über den protrahierten Verlauf zweier Patienten mit primärer immunvermittelter cerebellärer Ataxie und den Effekt der immunmodulatorischen Therapie.

Fallbeschreibung: **Patient 1:** 2 Jahre 9 Monate alter Patient. Freies Laufen: 10 Monate. Im Alter von 2 Jahren 2 Monaten im Rahmen eines fieberhaften Luftwegsinfektes akut aufgetretene schwere Gang- und Gangataxie. Liquor: 11 Zellen/ul, oligoklonale Banden positiv. MRT Schädel unauffällig. Bei positivem Mykoplasmentiter antibiotische Therapie mit Clarithromycin. Initial Besserung, dann immer wieder krisenhafte Verschlechterung der Ataxie im Rahmen von Infekten, zuletzt mit dauerhaft persistierender Gang- und Standataxie, Tremor, vermehrtem Speicheln und verwachsener Sprache. Kein Nachweis antineuronaler Antikörper. Kein Hinweis auf Neuroblastom, Autoimmun-Thyreoditis, Kollagenose oder Zöliakie. Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) 1g/kg Körpergewicht an 2 aufeinander folgenden Tagen (alle 4 Wochen) insgesamt 10 Zyklen sowie Methylprednisolon-Stoßtherapie 20 mg/kg Körpergewicht/d an 3 aufeinander folgenden Tagen (2 Zyklen) sowie 2 Zyklen orale Prednisolon-Therapie jeweils mit anschließendem Tapering.

Patientin 2: 2 Jahre 6 Monate alte Patientin. Freies Laufen: 13 Monate. Im Alter von 19 Monaten beginnende Symptomatik mit Tremor und Gleichgewichtsproblemen (3 Wochen zuvor vorausgehender fieberhafter Luftwegsinfekt), im Verlauf ausgeprägte Stand- und Gangataxie, Dysmetrie und Tremor. Seit Erkrankungsbeginn kein Wortschatzzuwachs bei Einwortsätzen. Liquor: 5 Zellen/ul, oligoklonale Banden initial nicht bestimmt. MRT Schädel unauffällig.

Kein Nachweis antineuronaler Antikörper. Kein Hinweis auf Neuroblastom oder Zöliakie. Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) 1g/kg Körpergewicht an 2 aufeinander folgenden Tagen (alle 4 Wochen) insgesamt 7 Zyklen sowie Dexamethason 10 mg/d an 3 aufeinander folgenden Tagen (alle 4 Wochen), insgesamt 3 Zyklen.

Ergebnisse:

Patient 1 zeigte ein deutliches Ansprechen auf die immunmodulatorische Therapie aber erst im weiteren Therapieverlauf (nach 6 Monaten) kam es zu einem dauerhaften Verschwinden der beschriebenen Symptomatik. Nach Beendigung der Therapie trat weiterhin keine Ataxiesymptomatik auf, es zeigten sich aber Defizite in Grob- und Feinmotorik.

Patientin 2 zeigte unter der immunmodulatorischen Therapie eine rasche Besserung der Ataxie. Zwei Jahre nach Beendigung der Therapie zeigte sich eine Patientin mit altersentsprechender motorischer und sprachlicher Entwicklung ohne Hinweise für eine Ataxie. In der Verlaufsbildgebung trat bei beiden Patienten keine Kleinhirnatrophie auf.

Schlussfolgerungen: In der differentialdiagnostischen Abklärung von Ataxien sollte eine immunvermittelte Ätiologie der Ataxie (auch ohne den Nachweis von antineuronalen Antikörpern) nicht übersehen werden, da effektive krankheitsmodifizierende Therapien verfügbar sind.

935

N-acetyl-L-leucine Improves Symptoms and Functioning in Niemann-Pick disease type C (NPC) and GM2 Gangliosidosis (Tay-Sachs & Sandhoff): Results from Two Parallel, Multi-National, Rater-Blinded Clinical Trials

Kyriakos Martakis¹, Andreas Hahn¹, Susanne Schneider², Michael Strupp², Tatiana Bremova-Ertl³

¹UKGM und JLU Universität Giessen, Giessen, Deutschland; ²LMU München, München, Deutschland; ³Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz

Background: Niemann-Pick disease type C (NPC) and GM2 Gangliosidosen (Tay-Sachs and Sandhoff diseases, "GM2") are rare lysosomal storage disorders (LSDs) with no or limited available treatments. The modified amino acid N-acetyl-leucine has been associated with positive symptomatic and neuroprotective effects in animal and cellular models of NPC and GM2, and in observational case series.

Objectives: Therefore, the symptomatic effects of the active L-enantiomer, N-acetyl-L-leucine (NALL) were evaluated in paediatric and adult patients with NPC and GM2.

Methods: We conducted two multi-national, open-label, rater-blinded Phase IIb studies in subjects with a confirmed diagnosis of NPC/GM2. Subjects were assessed during a baseline period, a 6-week treatment period (orally administered NALL), and a 6-week post-treatment washout period. The primary Clinical Impression of Change in Severity (CI-CS) endpoint (based on a 7-point Likert scale) was assessed by blinded, centralized raters who compared randomized video pairs of each patient performing a pre-defined primary anchor test (8-Meter Walk Test or 9-Hole Peg Test) during each study periods. Secondary outcomes included cerebellar rating scales (namely Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)), clinical global impression (CGI), and quality of life assessments.

Results: 33 NPC subjects aged 7 to 64 years, and 30 GM2 subjects aged 6 to 55 were recruited, respectively. In both studies, IB1001 met its CI-CS primary endpoint (NPC $p=0.029$; GM2 $p=0.039$) and secondary endpoints (SARA, physician/caregiver/patient CGI).

Conclusions: Consistent with its pharmacological action, IB1001 rapidly improved symptoms, functioning, and quality of life in 6-weeks for NPC and GM2 patients, the clinical effect of which was lost after the 6-week, post-treatment washout period. High consistency and statistical significance between the primary and secondary endpoints demonstrate a clear, clinically meaningful improvement with IB1001. IB1001 was well-tolerated and no drug-related serious adverse events were reported, demonstrating a favorable risk/benefit profile for the treatment of these LSDs.



956

10 Jahre Bewegungsstörung ungeklärter Ätiologie - Mitochondriopathie? (Videobeitrag)

Johannes Pfeilstetter¹, Elisabetta Indelicato², Michael Zech³, Steffen Berweck¹, Sylvia Bösch²

¹Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ²Medical University Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ³Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), München, Deutschland

Hintergrund: Das Gen MT-TF kodiert die mitochondriale tRNA der Aminosäure Phenylalanin. MT-TF-Mutationen wurden gelegentlich als seltene Ätiologie typischer mitochondrialer Syndrome wie Myoklonus-Epilepsie mit Ragged Red Fibers (MERRF) oder mitochondrialer Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS) beschrieben.

Klinischer Verlauf: Bis zum Alter von sieben Jahren bestand eine unauffällige klinische Vorgeschichte, als er nach einer schweren Mycoplasmen Pneumonie eine plötzliche Verschlechterung der motorischen Funktionen zeigte mit Verlust des freien Gehens, Sitzens, sowie des Sprechens. Wiederholte Kernspintomographien des Schädels sowie der Wirbelsäule waren unauffällig. Es fanden sich keine Hinweise auf eine entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, insbesondere einer autoimmun bedingten Erkrankung. Liquorpunktionen, sowie eine umfangreiche Diagnostik bezüglich einer Stoffwechselstörung waren unauffällig, zudem ergab eine durchgeführte Muskelbiopsie ebenso keinen Hinweis auf die Ätiologie der Erkrankung. Nach 2 Monaten kam es zu epileptischen Krampfanfällen i.S. von polytypen Myoklonien sowie eines Status epilepticus, der nach intravenöser Midazolam-Gabe umgehend abklang.

Danach erholte sich der Patient nicht vollständig. Wegen anhaltender schwerer Dysphagie war für die folgenden 3 Jahre eine perkutane Gastrostomie notwendig. Unter oraler AED (zunächst Vigabatrin/Levetiracetam, gefolgt von Levetiracetam/Oxcarbazepin) war er anfallsfrei. Nun stellte sich der 17 jährige Patient mit einer Bewegungsstörung unklarer Genese zur neuropädiatrischen Rehabilitation stationär vor. Aktuell besteht eine ausgeprägte generalisierte spastische Bewegungsstörung mit stark dystoner Komponente, welche nicht wesentlich progredient erscheint. Die Spastik überwiegt an der unteren Extremität, während im Bereich der oberen Extremität, sowie im Gesicht die dystone Bewegungsstörung dominiert. Der Patient geht in sehr instabilem, bilateral steifen, spastisch dystonen, mittel stark ausgeprägtem Kauerengang bei linksbetontem Spitzklumpfuß (siehe Video).

Basierend auf der orofazialen Dystonie besteht eine schwere Dysarthrophonie. Der Patient hat ein normales kognitives Niveau, verfügt über intakte Verständnis- und Kommunikationsfähigkeiten. Therapieversuche mit Baclofen, Dopamin und Trihexyphenidyl zeigten keinen positiven Effekt. Bisher führte nur die Botulinumtoxin-Injektionstherapie zu einer gewissen klinischen Verbesserung.

Genetik: Es gelang der Nachweis einer t-RNA-Variante in einem auf der mitochondrialen DNA (mt-DNA) kodierten Kandidatengen, MT-TF, in heteroplasmischer Form. Die ebenso erkrankte Mutter (mit therapieschwieriger Epilepsie / Bewegungsstörung) trägt diese Variante im MT-TF ebenso in gleicher heteroplasmischer Form (Blut / Fibroblasten). Handelt es sich um einen Befund einer MT-TF-assoziierten Mitochondriopathie?

T226M phenotype in SCN1A early epileptic encephalopathy. A case report.

Brenda Carolina Nájera Chávez¹, Klaus Goldhahn¹, Konrad Platzer², Denny Popp², Axel Panzer¹

¹DRK Kliniken Berlin Westend, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Background: Pathogenic variants in *SCN1A* have been widely reported and correlated with a spectrum of epilepsy syndromes extending from simple self-limited febrile seizures to Dravet syndrome and finally to the recently described early profound developmental and epileptic encephalopathy caused by a Thr226Met missense variant. The electrophysiological mechanisms derived from this variant that could explain the severity of this disease are multifactorial. The intrinsic localization from this mutated protein in the threonine residue from the S4 segment of domain I is essential in triggering a series of changes in the kinetics of activation and inactivation of interneurons.

A paradoxical gain and loss of function has been described. The first one caused by a hyperpolarizing shift in voltage dependence of activation, which leads to enhanced action potential firing and the latter caused by this early excitation which leads to early depolarization block resulting in loss of excitability.

Clinically this correlates with focal and multifocal (due to increased afferent input in regions to which the focus projects) epileptic discharges driven by depolarization blocks. Furthermore, the heterozygous component of this variant leads to a functional dominant negative interaction with the wild type allele causing haploinsufficiency.

Case presentation: we report a 5-month-old girl presented with early onset migrating epileptic activity. Seizures began with 9 weeks of age, occurring predominantly while awakening with tonic posture while crying followed by myoclonic jerks of the right arm or hand, nystagmus and orofacial hyperkinesia. The seizure frequency increased with age and became independent from the sleep or wake phase. The medical history regarding family, pregnancy and birth was negative. Neurophysiological examination showed a beginning developmental retardation with hypertonia. MRI scans (slight brain atrophy) and metabolic testing represented no significant alterations.

Genetic analysis demonstrated a heterozygous c.677C>T, p.(Thr226Met) variant in *SCN1A* (NM_001165963.4). The EEGs showed epileptic activity at central regions and no severe global impairment. Therapy with LEV failed, PB showed little whereas KET no effect on seizures. These were however reduced with the implementation of STM. Therapeutical evaluation at regular periods is being carried out.

Discussion: We illustrated the case of a patient suffering from early infantile *SCN1A* encephalopathy due to a heterozygous p.(Thr226Met) missense variant. Our case belongs to a recently described profound encephalopathy different from Dravet syndrome that correlates in terms of age of onset, type of seizures, triggering factors, EEG and MRI findings as well as therapy resistance and supports previous hypotheses that associate this specific *SCN1A* variant to a phenotype as an intrinsic consequence of the sodium channel impairment and not necessarily due to the higher frequency of seizures at younger age. Recognizing the phenotype of this variant is essential to standardize early screening in patients with similar clinical presentation as well as to evaluate early therapeutic options and improve their developmental outcome.



131

Ganaxolone significantly reduces major motor seizures associated with CDKL5 deficiency disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (Marigold Study)

Sam Amin¹, Tim A. Benke², J. Helen Cross³, Heather E. Olson⁴, Thomas R. Fleming⁵, Nicola Specchio⁶, Elia M. Pestana Knight⁷, Scott T. Demarest²

¹University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom; ²University of Colorado, Dept. of Pediatrics, Aurora, United States; ³UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom; ⁴Boston Children's Hospital, Dept. of Neurology, Boston, United States; ⁵University of Washington, Dept. of Biostatistics, Seattle, United States; ⁶Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy; ⁷Cleveland Clinic Neurological Institute, Epilepsy Center, Cleveland, United States

Rationale: CDKL5 deficiency disorder (CDD) is a rare, genetically determined epileptic encephalopathy with an estimated incidence in the range of 1:40,000–60,000. The clinical characteristics commonly associated with a pathogenic CDKL5 variant include early-onset refractory epilepsy, hypotonia, intellectual and gross motor impairment, and sleep disturbances. Seizures associated with CDD are often refractory to treatment with existing antiepileptic drugs (AEDs) and improvements may be short-lived.

The Marigold Study (NCT03572933) is the first Phase 3, randomized, placebo-controlled trial to evaluate adjunctive investigational ganaxolone in patients with refractory epilepsy associated with CDD.

Methods: This was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted at 36 sites in 8 countries. Eligible patients were 2–21 years of age with a pathogenic CDKL5 variant and uncontrolled seizures (>16 major motor seizures per month). Major motor seizures were defined as bilateral tonic, generalized tonic-clonic, atonic/drop, bilateral clonic or focal to bilateral tonic-clonic.

Enrolled patients prospectively tracked seizure frequency during a 6-week baseline period and were then randomized (1:1) to receive ganaxolone (n=50) or placebo (n=51) for 17 weeks (treatment period: 4 week titration and 13 week maintenance). Ganaxolone was taken TID at a maintenance dose of up to 63mg/kg/day or 1800mg/day maximum.

The primary endpoint was the percentage change from baseline in major motor seizure frequency during the treatment period. Key secondary endpoints included ≥50 % responder rate and clinical global impression of improvement (CGI-I) at the end of the treatment period.

Results: Enrolled patients were a median 6 years of age, 79 % were female and 21 % were male. Prior to the study, patients had tried a median of 7 prior AEDs. In the baseline period, patients experienced a median 28-day major motor seizure frequency of 49.2 and 54.0 in the placebo and ganaxolone groups, respectively. Patients on ganaxolone experienced a median 30.7 % reduction in major motor seizure frequency compared to a 6.9 % reduction in the placebo group during the treatment period relative to baseline (p=0.0036, Wilcoxon rank-sum test). Ganaxolone demonstrated improving trends but did not achieve statistical significance in the key secondary endpoints.

Adverse events occurred in 86 % of ganaxolone patients and 88 % of placebo patients. Ganaxolone was generally well tolerated with a less than 5 % discontinuation rate in the treatment arm with somnolence being the most frequent adverse event (36 % of patients).

Conclusion: These data provide strong evidence that ganaxolone is effective and generally well-tolerated in the treatment of refractory epilepsy in patients with CDD.

Cerliponase alfa for treatment of CLN2 disease in a patient cohort including children <3 years old: Interim results from an ongoing clinical study

Angela Schulz¹, Emily de Los Reyes², Paul Gissen³, Nicola Specchio⁴, Peter Slasor⁵, Shailesh Bondade⁵,
Jessica Cohen-Pfeffer⁵

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, United States; ³Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; ⁴Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy; ⁵BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, California, United States

Background: CLN2 disease, a rare, inherited, neurodegenerative lysosomal storage disorder caused by TPP1 deficiency, is characterized by seizures, language and motor function loss, blindness, and early death. Open-label studies have demonstrated that biweekly intracerebroventricular (ICV) infusion of 300 mg cerliponase alfa (rHTPP1) for 96 weeks slowed deterioration in motor and language function.

Objectives: We report interim findings from a study to assess safety and efficacy of cerliponase alfa in an expanded cohort including children <3 years (NCT02678689).

Methods: Cerliponase alfa was dosed based on age (subjects ≤2 years receive <300 mg). Safety was assessed by adverse event (AE) frequency. The primary efficacy endpoint was rate of decline in score on the motor and language (ML) domains of the CLN2 Clinical Rating Scale, comparing treated subjects with matched historical controls.

Results: As of April 2020, a total of 14 subjects were enrolled (8 female, 6 male); mean (SD) age was 3.0 (1.5) years; 8 subjects were aged <3 years at baseline. Subjects received cerliponase alfa for a mean (SD) of 127.0 (26.9) weeks (range: 64.4–142.6). Mean (SD) ML score was 4.6 (1.7) at baseline. Twelve subjects were matched to historical controls (up to 3:1) on the basis of age, baseline ML score, and genotype: mean (SD) rate of decline in ML score was 0.14 (0.262) points/48 weeks for treated subjects and 1.24 (1.022) points/48 weeks for controls (mean difference: 1.10; 95 % CI: 0.69, 1.52).

Common AEs included pyrexia, upper respiratory tract infection, gastroenteritis, extensor plantar response, and generalized tonic-clonic seizures. Twelve subjects (86 %) experienced ≥1 serious AE, with pyrexia being most frequent. There were no deaths or study discontinuations due to AEs.

Conclusions: ICV-administered cerliponase alfa in children, including those <3 years, has an acceptable safety profile and an efficacy profile comparable to that observed in prior studies.

299

NPRL3- assoziierte Fokale Epilepsie: 3 Fallbeispiele

Vera Thormeyer¹, Klaus Goldhahn¹, Arpad von Moers¹, Axel Panzer¹
¹Epilepsiezentrum/ Neuropädiatrie, DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Das *NPRL3*-Gen auf Chromosom 16p13 kodiert für NPRL3 (nitrogen permease regulator like 3). Zusammen mit NPRL2 und DEPDC5 bildet NPRL3 den GATOR 1-Komplex (GAP activity towards rags complex). GATOR 1 ist ein Regulator des mTORC1 Signalwegs. Defekte in diesem Signalweg führen zu familiär auftretenden fokalen Epilepsien (FFE).^{1,2} Baldassari et al. berichten von 183 FFE-Fällen mit GATOR 1-Defekten, davon Genmutationen im *DEPDC5*-Gen in 83 % (155 Fälle), im *NPRL3*-Gen in 11 % (18 Fälle) und im *NPRL2*-Gen in 6 % (10 Fälle).

Die GATOR 1 assoziierten FFE werden autosomal-dominant vererbt und zeigen meistens fokale Anfälle unterschiedlicher kortikaler Lokalisationen mit einem mittleren Manifestationsalter von 4,4 LJ. In 24 % der Fälle finden sich fokale kortikale Dysplasien, in 6,6 % infantile Spasmen. Die Anfälle sind häufig schlafassoziiert, bis 65 % der Fälle therapieresistent.

Ziele: Darstellung dreier Fallbeispiele *NPRL3*-assoziierter fokaler Epilepsie mit ähnlichem Phänotyp.



Fallbeispiele:

Fall 1: 10 Jahre, Variante NM_001077350.2 c.(?_630_*904_?)del,p?; Deletion Exon 8-15:

Epilepsie seit 3. LJ, hochfrequent mit Arrest, Versivbewegung, dann atonisch. EEG: Fokus zentral rechts, verlangsamte Grundaktivität (GA). Neuropsychologie (NPSY): Teilleistungsstörungen, ADS. Seit 8. LJ unter LCM + ESL Rezidive nur bei verzögerter Einnahme. Normalisierung des EEG.

Fall 2: 7 Jahre, Variante NM_001077350.2 c.189-2A>T;p?:

Epilepsie seit 9. Lebensmonat, Anfälle mit Arrest, atonisch. Anfallsfreiheit unter STM. Mit 3,5 LJ hochfrequent atonische Anfälle + Bewusstseinsverlust, Nystagmus. Im Verlauf: tonische Versivbewegung nach rechts, Kloni. EEG: epileptische Aktivität bis zum nonkonvulsiven Status, verlangsamte GA. NPSY: ausgeprägt globale Entwicklungsstörung, stereotypes Verhalten. Therapieresistenz.

Fall 3: 6 Jahre, Variante NM_001077350.3 c.745G>A p.(Ser116Arg):

Rezidivierende febrile Anfälle im 3. LJ, weiterhin hochfrequente Myoklonien bei Fieber. Im 5. LJ ausgelöst durch sensorische Reize: unilaterale tonische Anfälle (meist rechts, aber auch kontralateral). Eskalation im 6. LJ: tonische Versivanfälle mit oder ohne Bewusstseinsverlust, mehrmals/h, Schlaf>Wachheit. EEG: Fokus zentral links, sekundäre Generalisierung, GA zunehmend verlangsamt. NPSY: Perzeptionsstörung. Antikonvulsiv begrenzt kontrollierbar, Effekt aber ausgeprägte allergische Reaktion: LCM, PHT, PB; derzeit stabil unter BRV + AZA (5-10 Anfälle meist nächtlich).

In allen Fällen cMRT und Neurometabolik ohne wegweisenden Befund.

Schlussfolgerungen: Die beschriebenen Fälle spiegeln die phänotypische Darstellung von GATOR 1 assoziierten FFE mit unterschiedlichen Foci, Schlafassoziation und therapieresistenter Epilepsie wider. In den letzten Jahren wurde eine steigende Zahl an Mutationen in Genen gefunden, die für Untereinheiten des GATOR 1-Komplexes kodieren und mit FFE in Verbindung gebracht werden konnten. Hierbei sind die Gene *NPRL2* und *NPLR3* jedoch deutlich unterrepräsentiert.

Referenzen:

1. Zhang et al.: „A splicing variation in NPRL2 causing familial focal epilepsy with variable foci: additional cases and literature review“, *Journal of Human Genetics* (2022) 67:79–85; <https://doi.org/10.1038/s10038-021-00969-z>
2. Ricos et al.: „Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy“, *Ann. Neurol.* 79: 120-131, 2016.

333

Von fünf Anfällen am Tag zu Anfallsfreiheit

Nicholas Fearn¹, Denise Birk², Stefan Sonnenfeld², Ingo Borggräfe³, Mathias Kunz⁴, Soheyl Noachtar², Christian Vollmar²
¹LMU Klinikum, Neurologie, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Neurologie, München, Deutschland; ³LMU Klinikum, Pädiatrie, München, Deutschland; ⁴LMU Klinikum, Neurochirurgie, München, Deutschland

Hintergrund: Fokale Epilepsien mit Beginn im frühen Kindesalter können zu deutlicher Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung und Verhaltensauffälligkeiten führen. Nach dem zweiten erfolglosen medikamentösen Therapieversuch ist die Chance auf Anfallsfreiheit mit weiteren Medikamenten sehr gering (<5 %). Die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffes sollte daher früh geprüft werden.

Ziele: Fallvorstellung eines siebenjährigen Grundschulärs mit erfolgreicher epilepsiechirurgischer Behandlung.

Methoden: Anamnestisch bestanden bei dem Jungen seit dem zweiten Lebensjahr olfaktorische Auren und automotorische Anfälle, seit dem siebten Lebensjahr zusätzlich tonische Anfälle des linken Arms und Beins. Nach initial normaler Entwicklung kam es in den letzten Monaten, nach deutlicher Anfallshäufung auf bis zu 5 / Tag, zu einem Leistungsknick und Verhaltensauffälligkeiten. Es bestand Pharmakoresistenz für Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat, Zonisamid, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Carbamazepin und Phenytoin. Im cMRT zeigte sich eine diskrete Unschärfe der Mark-Rinden-Grenze

rechts frontoorbital, mit Verdacht auf eine fokale kortikale Dysplasie. Das FDG-PET ergab einen korrespondierenden fokalen Hypometabolismus rechts frontoorbital. Im kontinuierlichen Video-EEG Monitoring mit Oberflächen Elektroden zeigten sich interiktal Spikes rechts frontal und rechts temporal.

Es kam zu 44 epileptischen Anfällen, darunter olfaktorische Auren, komplex-motorische Anfälle, bilateral tonische Anfälle, dialeptische und subklinische Anfälle. Das Anfallsmuster begann stets rechts frontal und breitete sich nach rechts temporal aus. Auf Basis dieser kongruenten Daten wurde ein invasives Video-EEG-Monitoring zur genauen Abgrenzung der Anfallsursprungszone geplant. Hierfür wurden stereotaktisch zwölf Tiefenelektroden rechts frontal, insulär und temporal implantiert.

Es kam innerhalb weniger Tage zu 97 epileptischen Anfällen, neben den bereits beobachteten Anfällen auch hypnopompe Anfälle und tonische Anfälle links. Das Anfallsmuster begann stets sehr fokal in wenigen rechts frontoorbitalen Kontakten mit anschließender Ausbreitung in die rechte Insel.

Bei der extraoperativen elektrischen Stimulation der Tiefenelektroden wurden rechts frontal keine eloquenten Areale identifiziert. Die Befunde aus MRT, FDG-PET, invasivem EEG und MR-Angiographie wurden überlagert und zu einem individuellen 3D Modell der epileptogenen Zone verarbeitet. Das 3D Modell wurde für die Resektionsplanung und für die intraoperative Navigation verwendet.

Ergebnisse: Es wurde wie geplant eine Resektion rechts frontoorbital sowie von Anteilen des vorderen insulären Kortex durchgeführt. Die Histopathologie ergab eine kortikale Dysplasie Typ IIA sowie darüber hinaus zahlreiche heterotope Neurone im Marklager. Nach der Resektion bestanden keine Defizite und der Patient ist ein Jahr nach der Operation weiterhin anfallsfrei unter einer Monotherapie mit Valproat. Die schulischen Leistungen haben sich dramatisch verbessert und das Verhalten hat sich normalisiert.

Schlussfolgerungen: Frühzeitige Resektion der epileptogenen Zone ist die Therapie der Wahl bei allen Patienten und Patientinnen mit pharmakoresistenter unifokaler Epilepsie. Nach zwei gescheiterten medikamentösen Therapieversuchen sollte eine epilepsiechirurgische Behandlung erwogen und die entsprechende Diagnostik eingeleitet werden.

Auch bei komplexen, extratemporalen Epilepsien können durch gründliche präoperative Diagnostik exzellente Ergebnisse erzielt werden (Chance auf Anfallsfreiheit ca. 80 %). Insbesondere bei Kindern bedeutet Anfallsfreiheit nicht nur eine unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität, sondern ermöglicht auch eine normale weitere Entwicklung.

375

Erfolgreiche Primidon-Therapie in zwei Kindern mit Varianten im TRPM3- Gen und elektrophysiologischer Status epilepticus im Schlaf

Lena-Luise Becker^{1,2,3}, Angela M. Kaindl^{1,2,3}, Christine Prager^{1,2}

¹Charité Campus Virchow-Klinikum, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Charité Campus Virchow-Klinikum, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Zell- und Neurobiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Ein elektrischer Status epilepticus im Schlaf (ESES) besteht bei Vorliegen eines bioelektrischen Status mit epilepsietypischen Potenzialen (ETP) von über 80 % während des Non-REM Schlafes. Ein ESES wird oft mit einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten begleitet, und eine frühzeitige Kontrolle dieser Epilepsieform geht mit einem besseren kognitiven Outcome einher. Nur bei 50 % der Betroffenen kann eine Ursache identifiziert werden, unter anderem pathogenen Variante im *Melastatin-related-transient-Rezeptor (TRPM) Typ 3* Gen und auch die Durchbrechung eines ESES gelingt nicht in allen Fällen.

Ziele: Neue Therapieoptionen für Patienten und Patientinnen mit pathogenen Varianten im *TRPM3* Gen.

Fragestellung: Ist die inhibierende Wirkung von Primidon *in vivo* Experimenten auf den *TRPM3* Rezeptor erfolgreich in der Therapie von Patienten und Patientinnen mit pathogenen Varianten im *TRPM3* Gen?



Methoden: Regelmäßige Anamnesen, klinische Untersuchungen und Elektroenzephalographien (EEG) wurden initial und während der Behandlungsdauer bei unseren Indexpatienten durchgeführt. Zudem wurde eine genetische Diagnostik durchgeführt.

Ergebnisse: Wir berichten von zwei Kindern, ein 3,5 Jahre altes Mädchen (P1) und einen 6 Jahre alten Jungen (P2) mit einer pathogenen *de novo* Variante im *TRPM3* Gen (MIM*608961, NM_020952.4, P1: c.3361T>C, p.S1121P; P2: c.2509G>A, p.Val837Met). Beide Kinder hatten eine therapieresistente Epilepsie mit ESES und kognitiver Regression. Daher begannen wir bei beiden Kindern einen individuellen Heilversuch mit Primidon, und das ESES war nicht mehr nachweisbar und eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten war zu beobachten.

Schlussfolgerungen: Bisher sind in der Literatur Patienten mit Varianten im *TRPM3* Gen mit unterschiedlichen Epilepsie-Typen unter anderem auch einem ESES beschrieben. Eine zielgerichtete Therapie dieser Patienten gibt es bisher nicht. Angesichts der beschriebenen inhibierenden Wirkung von Primidon auf den TRPM3 Rezeptor in *in vivo* Experimenten, leiteten wir einen individuellen Therapieversuch nach ausführlicher Aufklärung der Eltern ein. Wir zeigen zum ersten Mal eine effiziente zielgerichtete Therapie eines TRPM3-assoziierten ESES mit Primidon. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen genetischen Diagnostik bei Patienten und Patientinnen mit Epilepsie und die Möglichkeit einer Präzisionsmedizin, die bei zukünftigen Fällen bedacht werden sollte.

377

Kortikosteroidtherapien in Kindern mit Epilepsie

Angela M. Kaindl^{1,2,3}, Lena-Luise Becker^{1,2,3}

¹Charité Campus Virchow-Klinikum, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ²Charité Campus Virchow-Klinikum, Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Zell- und Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Eine alternative Therapieoption der kindlichen Epilepsien zu herkömmlichen antikonvulsiven Medikamenten stellen die vielfältigen Behandlungsschemata mit Kortikosteroiden sowie ACTH dar.

Ziele: Ziel dieses Reviews ist es die aktuelle Literatur zu den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten mit Steroiden in verschiedenen Epilepsieätiologien zusammenzufassen.

Fragestellung: Welche Therapieschemata sind für welche Epilepsieätiologien evidenzbasiert vorhanden?

Methoden: Eine Literatursuche mittels Pubmed wurde durchgeführt (epilepsy [Title/Abstract] AND (corticosteroid [Title/Abstract] OR (hydrocortison [Title/Abstract]) OR (prednisolon [Title/Abstract]) OR (ACTH [Title/Abstract]) OR (dexamethason [Title/Abstract]) und Veröffentlichungen mit mehr als einem Kind, welche Kortikosteroide oder ACTH als Behandlung einer Epilepsie erhalten haben, eingeschlossen).

Ergebnisse: Aktuelle Schemata mit Kortikosteroiden umfassen kurze (Tage), sowie lange (bis zu 6 Monate) Behandlungsdauern mit niedriger oder hoher Dosierung von Prednisolon, Methylprednisolon, Hydrocortison, Dexamethason oder ACTH mit wenigen Studien zu Vergleichbarkeit der Therapien zueinander und zu herkömmlichen antikonvulsiven Medikamenten. Ein etabliertes Schema ist die Kombination aus hochdosiertem Prednisolon mit Vigabatrin (ICISS) bei Infantilen Spasmen.

Weitere Patientenkohorten zeigen gute Effekte bei Lennox-Gastaut-Syndrom, Landau-Kleffner-Syndrom, im Status epilepticus während des Schlafes (ESES) und im Allgemeinen therapierefraktäre Epilepsien. Eine aktuelle zu ESES randomisierte Studie (RESCUE ESES) prüft die Wirksamkeit von Kortikosteroiden gegenüber Clobazam.

Schlussfolgerungen: Die verschiedenen Schemata mit Kortikosteroiden zeigen in meist retrospektiven Patientenbeschreibungen eine mögliche alternative Therapieoption für Kinder mit Epilepsien. Die aktuelle Datenlage ist jedoch wenig aussagekräftig zu Vergleichbarkeit der heterogenen Therapieschemata auch im Vergleich zu herkömmlichen antikonvulsiven Medikamenten und es werden randomisierte Studien benötigt.

Long-term treatment with intracerebroventricular cerliponase alfa for children with CLN2 disease: Safety and efficacy after >5 years

Angela Schulz¹, Emily de Los Reyes², Paul Gissen³, Nicola Specchio⁴, Christoph Schwering¹, Peter Slasor⁵, Shailesh Bondade⁵, Jessica Cohen-Pfeffer⁵

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, United States; ³Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; ⁴Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy; ⁵BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, California, United States

Background: A primary open-label study showed that intracerebroventricular (ICV) infusion of 300 mg cerliponase alfa (rhTPP1) biweekly for 48 weeks slowed deterioration in motor and language function in children with CLN2 disease.

Objectives: This extension study assessed long-term safety and efficacy of cerliponase alfa over an additional 240 weeks.

Methods: Subjects completing the primary study continued receiving 300 mg cerliponase alfa biweekly for up to 240 weeks in the open-label extension. Cumulative data from both studies were used to evaluate long-term safety and efficacy. The primary efficacy endpoint was time to unreversed 2-point decline or score 0 in the motor-language (ML) domains of the CLN2 rating score, comparing treated subjects with natural history (NH) controls.

Results: 24 subjects (9 male, 15 female) were treated with cerliponase alfa in the primary study. Mean (SD) age at enrollment was 4.9 (1.3) years; mean (SD) ML score was 3.5 (1.2) at 300 mg dose baseline. 23 subjects enrolled in the extension and received 300 mg cerliponase alfa for a mean (range) of 272 (162–300) weeks. Treated subjects were less likely than NH controls to experience unreversed 2-point decline in ML score or score 0 (HR, 0.14; 95 % CI: 0.06, 0.33; $p < 0.0001$). Mean (SD) rate of decline in ML score was 0.38 (0.50) points/48 weeks for treated subjects and 2.13 (0.95) points/48 weeks for NH controls; mean difference (95 % CI): 1.75 (1.39, 2.11) points/48 weeks ($p < 0.0001$). All subjects experienced ≥ 1 adverse event (AE); 21 (88 %) experienced a serious AE. There were no deaths and no study discontinuations due to AEs. The most common drug-related AEs were pyrexia (46 %), hypersensitivity (42 %) and seizures (38 %); device-related AEs were observed in 20 subjects (83 %).

Conclusions: ICV-administered cerliponase alfa for children with CLN2 disease has an acceptable safety profile and sustained treatment effect over >5 years.

Hochdosierte Vigabatrin-Therapie als effektive Therapieoption bei BNS Epilepsie: retrospektive Analyse des am Ostschweizer Kinderspital St. Gallen angewandten Therapieschemas für BNS-Epilepsie

Anja Leiber¹, Oliver Maier¹

¹Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, Schweiz

Hintergrund: Vigabatrin, Steroide und ACTH haben einen klaren Stellenwert in der initialen Therapie der BNS Epilepsie, wobei in der aktuellen AWMF Leitlinie (2021) eine hormonelle Therapie bzw. eine Kombination von hormoneller Therapie mit Vigabatrin empfohlen wird. Ein einheitliches Therapieschema existiert weiterhin nicht.

Ziele/Fragestellung: Am Ostschweizer Kinderspital St. Gallen wird seit Jahren, modifiziert nach einem Schema des Hôpital Necker, Paris, für die Behandlung der BNS-Epilepsie primär eine Vigabatrin-Monotherapie (100 mg/kg/d, Steigerung bis 150 mg/kg/d) durchgeführt, welche bei persistierenden Spasmen oder persistierender Hypsarhythmie nach 14 Tagen durch Hydrokortison (15 mg/kg/d) ergänzt wird, welches wiederum bei fehlendem Ansprechen nach 14 Tagen durch



ACTH (Synacthen depot 0.05 mg/kd/d im) ersetzt wird. Ziel dieser Datenerhebung war die Evaluation des Therapieschemas bezüglich des Erreichens von Anfallsfreiheit und der kognitiven und motorischen Entwicklung der betroffenen Kinder unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Ätiologie.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Patientendaten aller am Ostschweizer Kinderspital im Zeitraum von Januar 2010 bis März 2022 behandelten Kinder mit BNS-Epilepsie. Einschlusskriterien waren das Auftreten typischer BNS-Anfälle bei im EEG nachweisbarer Hypsarhythmie.

Ergebnisse: Im oben genannten Zeitraum wurden 25 Kinder mit BNS-Epilepsie behandelt. Bei 10 Kindern konnte eine Assoziation mit einer genetischen Mutation festgestellt werden, davon bei sechs Kindern eine Trisomie 21, bei zwei Kindern eine Mutation im *STXBP1*-Gen, bei einem Kind eine Neurofibromatose Typ 1 und bei einem Kind eine *ANKRD17*-Mutation. Sechs Kinder zeigten eine strukturelle Läsion im MRI wovon bei zweien eine genetische Grundlage für die strukturelle Läsion vorlag (*KRAS*, *PAFAH1B1*).

Bei 9 Kindern konnte keine spezifische Ätiologie nachgewiesen werden (kryptogen). 48 % der Kinder (12/25) erreichten Anfallsfreiheit unter Monotherapie mit Vigabatrin. 4/25 Kindern erhielten zusätzlich Hydrokortison, 2/25 Hydrokortison gefolgt von ACTH. Bei 4/25 Kindern wurden anschliessend an die hormonelle Therapie zusätzlich weitere Antikonvulsiva oder Epilepsiechirurgie eingesetzt um Anfallsfreiheit zu erreichen. Bei 3/25 Kindern konnte keine Anfallsfreiheit erreicht werden.

Alle drei Kinder mit persistierenden Anfällen wiesen eine strukturelle Läsion im MRI auf. Insgesamt konnte bei 22/25 Kindern (88 %) langfristig Anfallsfreiheit erreicht werden. 5/25 Kindern (20 %) zeigten in der Folge eine altersentsprechende Entwicklung. In der Gruppe der Kinder mit genetischer Ätiologie entwickelte sich ein Kind altersentsprechend, eines wies eine geringe Entwicklungsstörung auf, ein Kind eine schwere Entwicklungsstörung.

Alle Kinder mit Trisomie 21 entwickelten sich wie aufgrund der Grunderkrankung zu erwarten. Von den sechs Kindern mit struktureller Ätiologie wiesen fünf eine schwere Entwicklungsstörung auf, ein Kind entwickelt sich bis anhin im Alter von 6 Monaten unauffällig. In der Gruppe mit kryptogener Ätiologie zeigten drei Kinder eine altersentsprechende Entwicklung, fünf eine leichte und ein Kind eine schwere Entwicklungsstörung.

Schlussfolgerungen: In unserer monozentrischen Kohorte mit einheitlichem Therapieschema konnte bei knapp 50 % der Kinder Anfallsfreiheit mit hochdosierter Vigabatrin-Monotherapie erreicht werden. Es erscheint uns daher gerechtfertigt bei BNS-Epilepsie weiterhin Vigabatrin als initiales Medikament einzusetzen, wobei eine Eskalation auf hormonelle Therapie bei Nichtansprechen rasch erfolgen sollte.

Eine strukturelle Ätiologie ist in der St. Galler Kohorte der BNS-Epilepsie mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Anfallsfreiheit assoziiert und birgt ein höheres Risiko für eine schwere Entwicklungsbeeinträchtigung. Bei diesen Kindern ist eine primäre Kombinationstherapie zu erwägen.

Dual activity of Fenfluramine (Fintepla®) as a serotonin receptor agonist and positive sigma-1 receptor modulator: Implication for disease modification in developmental and epileptic encephalopathies

Arnold Gammaitoni¹, Thadd Reeder¹, Parthena Martin¹, Jo Sourbon², Peter de Witte³, Bradley Galer¹, Jens Grünert⁴
¹Zogenix Inc., Emeryville, United States; ²University Hospital KU Leuven, Leuven, Belgium; ³Laboratory for Molecular Biodiscovery, KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁴Zogenix GmbH, München, Deutschland

Background: Developmental and epileptic encephalopathies (DEEs) are characterized by high seizure burden, neurodevelopmental delay, and motor impairment. For many families, dealing with behavioral, emotional, and cognitive impairments can be as challenging as dealing with seizures. Fenfluramine (FFA), recently approved in the US and EU for treatment of Dravet syndrome (DS), targets multiple serotonin (5HT) receptors and the Sigma-1 receptor (Sigma1R).

This unique dual mechanism of action (MOA) not only may account for FFA's efficacy in reducing the frequency of convulsive seizures in patients with DS and Lennox-Gastaut syndrome (LGS), but also may have effects on sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and observed improvements in executive functions in both conditions.

Goal: Here, we report the results of a systematic review comparing the MOAs of all antiseizure medications (ASMs) currently approved, in development, or used off-label to treat DS or LGS.

Method: A systematic review of PubMed was performed using the search string ("antiseizure medication" or "antiepileptic drug") and (epilept* encephalop* or Dravet or Lennox* or SMEI or scn1a) with unlimited date range. MOAs for ASMs summarized in recent expert opinion or review articles and in the UpToDate database for management of LGS or DS were investigated by cross-referencing PubMed.

Results: The search string returned 314 articles (245 relevant): 16 ASMs were used clinically to manage DS (3 approved, 13 used off-label, and 5 in development), and 31 ASMs were used to manage LGS (8 approved in the EU and/or US, 17 used off-label, and 6 in development). MOAs had predominantly sodium channel, calcium channel, and gamma-aminobutyric acid (GABA) ergic targets. Besides FFA, no other ASM acts on the combination of serotonin and Sigma1R pathways. Pre-clinical studies in two animal models demonstrated that FFA reduced seizure activity, improved aspects of cognition (eg, learning and memory), restored dendritic arborization, and reduced the incidence of SUDEP. These effects have been shown through FFA's ability to interact with multiple serotonin receptors, including 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C, and 5HT4, along with positive modulatory activity at Sigma1R.

Conclusion: A conceptual model supports Sigma1R positive modulatory activity in diminishing glutamatergic activity, while 5-HT activity increases GABAergic, inhibitory input, thereby restoring the balance between inhibitory GABAergic signaling and excitatory glutamatergic signaling and reducing seizure activity.



468

Ein metallisch-salziger Geruch: mehr als eine Missemmpfindung?

Anika Ménétrey¹, Sarah Elisabeth Bürki¹, Maria Tsekoura², Beatrice Alessandri², Ana Sofia Guerreiro Stücklin³, Georgia Ramantani¹

¹Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung, EEG/Epileptologie, Zürich, Schweiz; ²Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung, EEG/Epileptologie, Zürich, Schweiz; ³Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung, Onkologie, Zürich, Schweiz

Hintergrund: Olfaktorische Halluzinationen treten bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern auf, einschliesslich als Vorboten von epileptischen Anfällen. Olfaktorische Auren bestehen aus einer plötzlichen unerklärlichen Geruchsempfindung, welche in der Regel als unangenehm empfunden wird, und treten deutlich seltener als andersartige Auren bei Patienten und Patientinnen mit fokalen strukturellen Epilepsien auf. Wir berichten hier über einen Patienten mit einer olfaktorischen Aura als Erstmanifestation einer Temporallappenepilepsie auf der Grundlage eines Hirntumors.

Fallvorstellung: Wir berichten über einen mittlerweile 16 Jahre alten jungen Mann, welcher im Alter von 7 Jahren die Diagnose eines niedriggradigen suprasellären Gliom mit Beteiligung von Thalamus, Hypothalamus sowie vom optischen Pfads erhielt. Der Patient wurde erfolgreich mit Chemotherapie behandelt und zeigte in der 8jährigen Verlaufsbeobachtung eine unauffällige kognitive Entwicklung ohne neurologische Defizite und vor allem ohne Hinweise auf ein Tumorrezidiv.

Seit nun drei Jahren berichtet der Patient wiederholt über einen wiederkehrenden metallisch-salzigen Geruch. Die seltsame Geruchsempfindung wurde initial aufgrund des seltenen Auftretens, des Mangels an weiteren Symptomen und des unauffälligen Routine-EEG-Befundes im Rahmen vom Schulstress interpretiert. In letzter Zeit war die Geruchsempfindung jedoch häufiger aufgetreten und wurde teilweise von einer Blickstarre, verzögerter Reagibilität sowie Wortfindungsstörungen begleitet. Zur Klärung dieser Episoden ist schliesslich eine Langzeit-Video-EEG-Ableitung veranlasst worden, eine habituelle Episode erfasst hat und die Diagnose einer Temporallappenepilepsie bestätigt hat.

Als Ursache für die Epilepsie wurde im MRT ein Tumorrest von links hypothalamisch-chiasmatisch ausgehend und bis zu den mesialen temporalen Strukturen hinreichend festgestellt, wobei ein Befall der mesialen temporalen Strukturen im Rahmen der damaligen Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann. Erfreulicherweise hat der Patient auf eine niedrig dosierte und gut verträglich Levetiracetam-Monotherapie angesprochen und ist zunächst anfallsfrei geblieben. Sollte es im Verlauf zu einer Pharmakoresistenz kommen, wäre er ein potentieller Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff.

Schlussfolgerungen: Olfaktorische Auren sind selten und können isoliert auftreten und dadurch die Diagnosestellung erschweren und die Einleitung einer geeigneten Behandlung hinauszögern. Obwohl olfaktorische Auren in seltenen Fällen ihren Ursprung fronto-basal haben können, sollen diese an erster Stelle an eine Temporallappenepilepsie mit Ursprung in den mesialen Strukturen und insbesondere in der Amygdala denken lassen. Oft lassen sich niedriggradige Hirntumore als Ursache der Epilepsie feststellen, wobei mesiale temporale Sklerose ebenfalls dahinterstehen können.

Bei Pharmakoresistenz kann durch die Epilepsiechirurgie bei der Mehrheit geeigneter Kandidaten Anfallsfreiheit erreicht werden, teilweise auch nach Absetzen der Antikonvulsiva. Allerdings soll eine mögliche Verschlechterung der oft bereits präoperativ beeinträchtigten Riechfunktion nach Läsionektomie in Betracht gezogen werden.

Fenfluramine directly inhibits cortical spreading depolarization—A pathophysiologic process linked to SUDEP

Yao Ning¹, Thadd Reeder², Jeffrey Noebels¹, Jens Grünert³, Isamu Aiba¹

¹Baylor College of Medicine, Houston, United States; ²Zogenix Inc., Emeryville, United States; ³Zogenix GmbH, München, Deutschland

Background: Sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP) is a major concern for caregivers of patients with Dravet syndrome (DS). Fenfluramine has been shown to substantially reduce expected rates of SUDEP in DS patients (Cross JH et al, AES 2020), and a recent study found that fenfluramine reduces audiogenic seizure-induced respiratory arrest in the DBA/1 SUDEP mouse model (Tupal and Faingold, *Epilepsia*. 2019). Fenfluramine targets multiple molecular targets including serotonergic and sigma-1 receptor pathways (Martin et al, *Int J Mol Sci*. 2021); however definitive anti-SUDEP targets remain to be elucidated.

Spreading depolarization (SD) is a leading pathophysiologic event linked to cardiorespiratory collapse in several mouse models of SUDEP; fenfluramine inhibits SD in rodent cortex in vivo (Cabral-Filho et al, *Braz J Med Biol Res*. 1995). Here we report that fenfluramine directly inhibits SD in ex vivo brain slices, and we explore its potential inhibitory mechanisms.

Ziele: Here we report that fenfluramine directly inhibits SD in ex vivo brain slices, and we explore its potential inhibitory mechanisms.

Methods: We examined the effects of fenfluramine, serotonin, and sigma-1 receptor agonists (dextromethorphan, carbetapentane) on SD evoked by KCl or oxygen glucose deprivation (OGD) in cortical brain slices of adult C57Bl/6 mice. We also measured the effects of these compounds on GABAAR-mediated inhibitory postsynaptic currents (sIPSC) in cortical pyramidal neurons in vitro.

Results: Fenfluramine and sigma-1 receptor agonists increased the threshold for SD events at clinically relevant concentration ranges (~10 μ M). In contrast, bath application of serotonin (10 and 100 μ M) alone had little effect on cortical SD threshold in vitro, and coapplication of serotonin with fenfluramine did not show any additive effects. Despite its lack of effect on SD threshold, serotonin at 10 μ M increased sIPSC frequency in pyramidal neurons, while fenfluramine showed a lesser effect on sIPSC frequency. Blocking GABAARs with gabazine did not fully occlude SD inhibition by fenfluramine, suggesting that GABAAR potentiation is not involved in the inhibitory SD mechanism of fenfluramine.

Conclusions: Our ex vivo results demonstrate that in the clinically relevant concentration range, fenfluramine directly inhibits SD generation without acting via a neurovascular mechanism. Sigma-1 receptor agonists had a comparable effect. These results suggest SD inhibition could be a plausible mechanism responsible for the decrease in expected rates of SUDEP observed in patients treated with fenfluramine.

Unlike previous reports in the DBA/1 mouse model, the effect of fenfluramine on SD does not appear to be driven solely by its serotonergic actions. Notably, fenfluramine exerts a positive allosteric effect at the sigma-1 receptor, and sigma-1 receptor agonists increase the threshold for evoked SD. Further experiments are warranted to better understand the molecular mechanisms by which fenfluramine inhibits SD and prevents SUDEP.



533

Fenfluramine (Fintepla®) exhibits disease-modifying effects in a mouse model of Dravet Syndrome

Thaddeus Reeder¹, John Cha¹, Gregory Filatov¹, Steve Smith², Jens Grünert³, Arnold Gammaitoni¹, Darren Wong¹
¹Zogenix Inc., Emeryville, United States; ²GemPharma Tech, Wilmington, United States; ³Zogenix GmbH, München, Deutschland

Background: Fenfluramine (FFA) treatment provides clinically significant reductions in convulsive seizure frequency and improved executive function in patients with Dravet syndrome (DS). FFA also reduces sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in mouse models of DS. Epidemiological evidence suggests SUDEP rates are reduced in patients treated with FFA relative to standard of care. Recent studies have begun to elucidate FFA's mechanism of action at serotonin and Sigma-1 receptors (S-1R). Studies in an *scn1a* mutant zebrafish model of DS demonstrate that FFA reduces epileptiform activity, reduces hypo-locomotion, and preserves dendritic arborization through activity at both S-1R and 5HT receptor subtypes, most notably 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, and 5HT_{1D}.

Aims: In this study, we investigated FFA effects upon survival, myelination, and neuroinflammation in a mouse model of DS.

Methods: Starting on postnatal day [PND] 7, *scn1a*^{+/-} mice (DS mice) were treated subcutaneously once daily with FFA (15 mg/kg; n=17), diazepam (10 mg/kg; n=24), or no treatment (n=115) until PND 35-37. Survival was evaluated by Kaplan-Meier/Wilcoxon test. FFPE sagittal brain sections were immunostained with D-MBP antibody for degenerated myelin and CD11b antibody for inflammatory microglia. CD11b⁺ microglia phagocytose damaged myelin and thus are a secondary marker for myelin damage. For D-MBP, whole cortex and hippocampus were scored semi-quantitatively on a (0-5) scale, and areas of staining in the parietal cortex and CA3 region were quantitated. For CD11b, areas of corpus callosum and hippocampus were scored semiquantitatively on a (0-5) scale. Statistical significance for histopathological markers was assessed by t test

Results: By PND 38, 55 % and 62 % of no treatment and diazepam-treated DS mice died; all deaths that were observed appeared to be due to SUDEP. In animals receiving FFA treatment, the mortality rate was reduced to 24 % (P < 0.01; Figure 1).

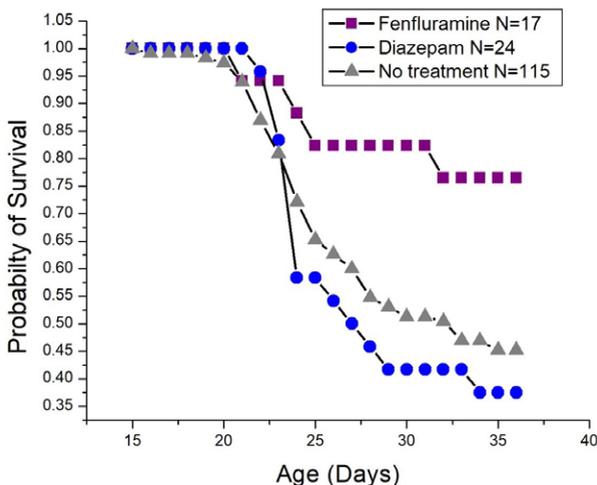


Figure 1.

Degenerated myelin was enriched in DS mouse cortex and hippocampus compared to wild-type controls. FFA treatment, but not diazepam treatment, significantly reduced degenerated myelin, seen by semiquantitative scoring ($P < 0.05$) and quantitation ($P < 0.001$) of D-MBP staining in these DS tissues. Activated CD11b+ microglia were enriched in DS mouse corpus callosum and hippocampus relative to wild-type controls. FFA treatment, but not diazepam treatment, significantly reduced CD11b+ activated microglia in these DS tissues ($P = 0.05$).

Conclusions: This is the first report of increased survival and reductions in myelin degeneration and neuroinflammation in DS mice treated with FFA compared with vehicle or diazepam. Improved survival and reduced myelin damage and neuroinflammation corroborate findings in zebrafish models of DS, demonstrating the claim that FFA exhibits disease-modifying effects in a second animal model of DS. These observations in mice support the clinical benefits observed with fenfluramine treatment in seizure control, executive function, and all-cause mortality/SUDEP.

717

Autonome Anfälle: nicht nur an das Panayiotopoulos Syndrom denken

Maria Tsekoura¹, Sarah Bürki¹, Anika Ménétrey¹, Carlotta Carosio¹, Andrea Rügger¹, Georgia Ramantani¹
¹Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz

Hintergrund: Fokale autonome Anfälle sind selten auftretende Anfälle, die sich in Form gastrointestinaler Empfindungen, einem Gefühl von Hitze oder Kälte, Hitzewallungen, Piloarrektionen (Gänsehaut), Gesichtsblasser, Palpitationen, respiratorischen Veränderungen oder anderen autonomen Symptomen zeigen. Typischerweise werden autonome Anfälle bei Kindern im Rahmen vom Panayiotopoulos Syndrom beschrieben.

Fallvorstellung: Wir berichten über eine 10-jährige Patientin mit Epilepsie bei Mikrodeletion 17q21.31 (Koolen-de Vries-Syndrom). Die Patientin ist bereits im ersten Lebensjahr mit fazialer Dysmorphie, muskulärer Hypotonie und kognitiver Entwicklungsstörung aufgefallen. Ab dem 3. Lebensjahr hat sie rezidivierende fokal beginnende mit Übergang zu bilateral konvulsive Status epilepticus geboten. Aufgrund der fokalen Semiologie ist ein MRT durchgeführt worden, woraufhin ein glioneuronaler Tumor im Gyrus frontalis superior rechts festgestellt wurde.

Bei Pharmakoresistenz und Persistenz der intensivpflichtigen Status epilepticus wurde trotz fehlender Hinweise für einen fokalen Anfallsursprung im Bereich des Tumors beschlossen, eine Tumorsektion anzubieten. Histopathologisch wurde ein angiozentrisches Gliom festgestellt, welches vollständig reseziert werden konnte. Postoperativ zeigte sich eine deutliche Besserung der Anfallsituation mit nur noch seltenem Auftreten von fokalen Anfällen ohne Übergang in Status epilepticus. Die Patientin war sogar über ein Jahr vollständig anfallsfrei unter antikonvulsiver Medikation.

Knapp 5 Jahre nach der Tumorsektion und ohne Hinweise für ein Tumorrezidiv im MRT sind erstmalig Episoden mit vermehrtem Schwitzen, Gesichtsblasser und rezidivierendem Erbrechen über eine Dauer von bis zu 5 Stunden aufgetreten. Initial ist an eine Gastroenteritis gedacht worden. Aufgrund der wechselnden Bewusstseinslage während dieser Episoden ist jedoch im Verlauf der Verdacht auf Anfallsrezidive in Form von autonomen Anfällen geäußert.

Schlussfolgerungen: Autonome Anfälle treten im Verlauf neben diverser anderer Anfallstypen bei der Mehrheit der Patienten mit Koolen de Vries Syndrom auf und können initial zur Fehldiagnose eines Panayiotopoulos Syndroms führen. Bei fokalen autonomen Anfällen in der Kindheit sollen neben dem Panayiotopoulos Syndrom auch andere seltene Ursachen, unter anderem das Koolen-de Vries Syndrom, in Betracht gezogen werden.



727

Verbesserung des Verhaltens bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie aufgrund eines hypothalamischen Hamartoms nach Diskonnektion mittels stereotaktischer Radiofrequenzablation

Kathrin Wagner¹, Theo Demerath², Birgitta Metternich¹, Elisa Schütz¹, Andreas Schulze-Bonhage¹, Alexandra Klotz², Victoria San Antonio-Arce¹, Peter C. Reinacher^{4,5}

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurochirurgie, Epilepsiezentrum, Freiburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuroradiologie, Freiburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie, Freiburg, Deutschland; ⁵Fraunhofer-Institut für Lasertechnik, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Hypothalamische Hamartome (HH) sind seltene Anlagestörungen des Hypothalamus, die mit epileptischen Anfällen, hormonellen Veränderungen wie Pubertas präcox, Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten symptomatisch werden können.

Ziele: Ziel dieser Untersuchung ist es, das Verhalten bei Kindern und Jugendlichen mit HH und symptomatischer Epilepsie vor und nach Diskonnektion des HHs mittels stereotaktischer Radiofrequenzablation (SRFA) zu untersuchen.

Fragstellungen: Wie häufig treten Verhaltensauffälligkeiten auf? Lassen sich Veränderungen nach der OP beobachten und womit sind diese assoziiert?

Methoden: Retrospektiv wurden 20 Kinder und Jugendliche untersucht, die seit 2015 im Epilepsiezentrum Freiburg mit Diskonnektion des HHs mittels SRFA behandelt wurden (s. Tabelle 1). Zwei dieser Patienten und Patientinnen waren bereits neurochirurgisch vorbehandelt (inkomplette Resektion). Anhand der vorhandenen klinischen Daten (psychologische Untersuchung, Akten) wurden präoperativ eine Verhaltensbeurteilung (unterteilt nach internalisierenden und externalisierenden Auffälligkeiten) sowie eine Einteilung der intellektuellen Leistungsfähigkeit (DSM-V) vorgenommen. Prä- und postoperativ wurde das Verhalten anhand der Fremdanamnese der Eltern und mit Hilfe von Fragebögen erfasst (CBCL, VFE) und danach zum letzten Follow-up (Median=19,5, Range 3-82 Monate) als unverändert, verschlechtert oder verbessert eingestuft. Folgende potentielle Einflussfaktoren wurden analysiert: Intelligenzminderung, Geschlecht, Alter bei Epilepsiebeginn, Erkrankungsdauer, Schwere der Epilepsie (Auftreten tonisch-klonischer Anfälle), HH Volumen, HH Typ nach Delalande, Pubertas präcox, und Anfallsoutcome.

| | |
|---|------------|
| Geschlecht (weiblich/männlich) | 10/10 |
| Alter (MW±SD) | 6,2±4,3 J. |
| Altersrange | 1-16 J. |
| Erkrankungsdauer (MW±SD) | 5,0±3,4 J. |
| HH Typ nach Delalande | Anzahl |
| I: horizontale Implantationsfläche, Lateralisierung möglich | 0 |
| II: vertikale Implantationsfläche, z.T. intraventriculäre Beteiligung | 8 |
| III: Mischform von Typ I und II | 6 |
| IV: Riesenhamartome | 6 |

Tabelle 1

Ergebnisse: Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei den präoperativ erfassten Verhaltensauffälligkeiten wurden bei 55 % der Patienten und Patientinnen externalisierende Auffälligkeiten, häufig mit (Auto)aggressivität und Aufmerksamkeitsproblemen, berichtet. Internalisierende Auffälligkeiten hingegen traten nur gemeinsam mit externa-

lisierenden bei 25 % der Patienten und Patientinnen auf (20 % unauffällig). Postoperativ berichteten die Eltern bei 55 % der Patienten und Patientinnen von Verbesserungen der externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten, bei 15 % zeigten sich Verschlechterungen, 30 % beurteilten das Verhalten als unverändert. Bei 70 % der Patienten und Patientinnen waren eine deutliche Verbesserung der Anfälle zu beobachten (25 % davon waren komplett anfallsfrei), bei 15 % kam es zu einer lohnenswerten Verbesserung, wohingegen 15 % keine Anfallsbesserung zeigten.

Patienten und Patientinnen mit Delalande Typ II zeigten am häufigsten Verhaltensverbesserungen sowie ein besseres Anfallsoutcome ($p < 0.05$, Chi²-Test). Kein Zusammenhang fand sich zwischen Verhaltensänderung und Intelligenzniveau, Geschlecht, Auftreten von tonisch-klonischen Anfällen, Hamartomvolumen oder Pubertas præcox ($p > 0.05$).

| | Anzahl | |
|---|--------|---|
| Verhalten präoperativ | | Intelligenzminderung ja/nein |
| unauffällig | 4 | 1/3 |
| externalisierende Verhaltensauffälligkeiten | 11 | 9/2 |
| externalisierende und internalisierende Verhaltensauffälligkeiten | 5 | 3/2 |
| Verhalten postoperativ | | HH Typ nach Delalande |
| verbessert | 11 | II: 7, III: 1, IV: 3 |
| unverändert | 6 | II: 1, III: 2, IV: 3 |
| verschlechtert | 3 | III: 3 |
| Anfallsoutcome postoperativ | | Median follow-up Interval in Monaten |
| Engel I: frei von beeinträchtigenden Anfällen | 13 | 24 |
| Engel II: seltene beeinträchtigende Anfälle | 1 | 39 |
| Engel III: lohnenswerte Verbesserung | 3 | 16 |
| Engel IV: keine lohnenswerte Verbesserung | 3 | 7 |

Tabelle 2.

Schlussfolgerungen: In der Mehrheit der Patienten und Patientinnen zeigten sich präoperativ v. a. externalisierende Verhaltensauffälligkeiten, welche sich insbesondere bei Patienten und Patientinnen mit HH Typ II und mehrheitlich gutem Anfallsoutcome nach Diskonnektion mittels SRFA verbesserten. Das passt dazu, dass bei HHs Typ II die Ebene, die zu diskonnektieren ist, eindeutig definiert werden kann als bei Typ III und IV.



774

A systematic review of cognitive outcome after epilepsy surgery

Tristan Schmidlechner¹, Timo Roser¹, Matias Wagner^{2,3}, Sonia Cornell¹, Ingo Borggraefe^{1,4}

¹Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie iSPZ Hauner, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; ²Institut für Humangenetik, Technische Universität München, München, Deutschland; ³Institut für Neurogenomik, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland; ⁴Interdisziplinäres Epilepsiezentrum, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

Objectives: This systematic Review aimed to assess the cognitive outcome of children who underwent surgical treatment for epilepsy.

Methods: A systematic review of electronic databases was conducted on December 3rd, 2021, comprising Medline and January 11th, 2022, comprising Web of Science. Advanced search terms were used. The review was conducted according to the PRISMA guidelines. The included studies reported on intelligence quotient or developmental quotient before and after neurosurgical treatment of epilepsy in children.

Studies were included, if the majority of the population was younger than 18 years old and if the study reported on curative surgery procedures.

Results: 63 Studies reporting on a total of 3110 Patients met the inclusion criteria. Mean age at surgery was 9,47 +/- 3,5 years. Overall, 40 Studies showed improvement in IQ/DQ, 7 remained stable and 16 showed deterioration. Pooled analysis revealed a mean IQ/DQ of 70,62 +/- 17,08 and of 73,85 +/- 16,54 after.

Controlled studies showed better outcome in the surgery group compared to the non-surgery group. IQ/DQ outcome was related to seizure outcome and earlier surgical intervention. A variety of predictive variables influence on IQ/DQ outcome was evaluated. Improvement is sometimes only seen in long term follow up.

Conclusion: The present review indicates that children with intractable epilepsy will benefit from early surgical treatment. Most of the children improve in IQ/DQ after surgery. More research is needed in order to evaluate individual changes.

907

Rapamycin als Therapieoption bei therapieresistenter Epilepsie bei Hemimegalencephalie-ein Fallbericht

Michael Alber¹, Samuel Gröschel¹, Jan Kern¹, Thomas Nägele², Martin Schuhmann³, Marcos Tatagiba³

¹Universitätsklinikum Tübingen - Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Tübingen, Deutschland;

²Universitätsklinikum Tübingen, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Tübingen, Deutschland;

³Universitätsklinikum Tübingen, Neurochirurgie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die Hemimegalencephalie (HME), erstmals 1835 von Sims beschrieben, ist eine seltene hamartöse Malformation einer Gehirnhemisphäre. Ursache sind häufig somatische Mutationen und Dysregulationen, die den PI3K-Akt-mTOR Signalweg betreffen. Die HME geht in der Regel mit einer therapie-refraktären fokalen Epilepsie einher. Die funktionelle Hemisphärotomie stellt die Therapie der Wahl da, ist aber im frühen Säuglingsalter mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden.

mTOR Inhibitoren zeigen gute Effekte bezüglich der Anfallsreduktion bei anderen mTORopathien wie beispielsweise der Tuberösen Sklerose. In einem Einzelfallbericht zeigte sich ein positiver Effekt auf die Anfallsfrequenz bei einem 3 Monate alten Säugling mit HME.

Ziele: Wir berichten hier über einen individuellen Heilversuch mit Rapamycin bei einem 6 Wochen alten weiblichen Säugling mit rechtshemisphärischer HME und therapieresistenter Epilepsie.

Fragestellung: Reduziert Rapamycin die Anfallsfrequenz bei therapierefraktärer Epilepsie bei Hemimegalencephalie?

Methoden: Bei einem 6 Wochen alten weiblichen Säugling mit therapierefraktärer Epilepsie (Einsatz von acht AEDs und ketogener Diät) wurde zur Überbrückung bis zur funktionellen Hemisphärotomie Rapamycin in einer Dosierung von zunächst 0,3 mg (1mg/m²) initiiert und sukzessive auf 0,5 mg (1,7 mg/m²) gesteigert. Der Zielspiegelbereich lag bei 5-10 ng/ml. Der höchste erreichte Serumspiegel lag bei 4,3 ng/ml. Während der Therapie wurde das BB, Lipid Profil und die hepatische und Nierenfunktion regelmäßig gemonitort. Die Medikation wurde gut vertragen, Nebenwirkungen traten keine auf. Im 24 h-Langzeit Video EEG Monitoring vor Therapiebeginn mit Rapamycin konnten 33 und unter Therapie 31 fokalmotorische Anfallsmuster rechtshemisphärisch aufgezeichnet werden. Diese unterschieden sich auch von Dauer und Intensität nicht von den Anfällen vor Therapie. Auch zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen der interiktalen Grundaktivität. Im Alter von 3 Monaten wurde bei einem Gewicht von 5,8 kg eine parasagittale Hemisphärotomie nach Delalande durchgeführt.

Ergebnisse: Zusammenfassend zeigte sich bei unserer Patientin unter Rapamycin und einem erreichten Serumspiegel von 4,3 ng/ml bei guter Verträglichkeit im Gegensatz zur positiven Fallbeschreibung (Xu Q et al.mTOR Inhibitors as a New Therapeutic Strategy in Treatment Resistant Epilepsy in Hemimegalencephaly: A Case Report. J Child Neurol. 2019 Mar;34(3):132-138.) keine signifikante Verbesserung der Anfallsituation bei Hemimegalencephalie.

Schlussfolgerungen: Die Einzelfallberichte bezüglich des Effektes von mTOR-Inhibitoren bei der Therapie der Anfälle bei Hemimegalencephalie sind uneinheitlich. Hier sind weiterführende multizentrische Studien mit größerer Patientenzahl und Korrelationen zu den genetischen Veränderungen des Gehirngewebes notwendig.

917

Reduktion der Familienbelastung nach Epilepsiechirurgischer Behandlung

Sebastian Triller¹, Konstantin Makridis¹, Deniz A. Atalay¹, Christine Prager¹, Christian Elger², Angela M. Kaindl¹
¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Beta Neurologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Die familiäre Belastung bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen mit medikamentenresistenter Epilepsie ist deutlich höher als bei Kindern, bei denen eine medikamentöse Behandlung gewünschte Erfolge erzielt. Die Epilepsiechirurgie ist ein bewährtes Verfahren zur Behandlung von DRE, und diese Studie untersucht die Auswirkungen der Epilepsiechirurgie bei Kindern auf die Belastung der Familie.

Fragestellung: Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit stellten wir uns die Frage, welchen Einfluss eine pädiatrische epilepsiechirurgische Behandlung auf die Familienbelastung von den betroffenen Familien hat.

Methoden: Methoden: Wir analysierten retrospektiv die Daten von Familien und pädiatrischen Patient:innen mit DRE, die im Zeitraum von April 2018 bis November 2021 in unserem Epilepsiezentrum epilepsiechirurgisch behandelt wurden. Wir untersuchten die Beziehung zwischen kognitiven, verhaltensbezogenen und epilepsiespezifischen Daten und der familiären Belastung der Familie, gemessen mit der deutschen Version der Impact on Family Scale (FaBel) vor und nach der epilepsiechirurgischen Behandlung.

Ergebnisse: Die Studienkohorte umfasste 31 Kinder mit DRE in einem Durchschnittsalter von 9 Jahren bei der Operation und einer mittleren Epilepsiedauer von 3 Jahren. Zum Zeitpunkt der Beurteilung der Epilepsiechirurgie waren 87,2 % der Patienten und Patientinnen anfallsfrei, die kognitiven Funktionen verbesserten sich und die Verhaltensprobleme nahmen ab. Kognitive Beeinträchtigungen korrelierten mit der familiären Belastung bei Kindern mit DRE Die Mittelwerte der familiären Belastung nahmen nach der Operation am stärksten bei Kindern mit langer Epilepsiedauer ab.

Schlussfolgerungen: Nach einer epilepsiechirurgischen Behandlung nimmt die Familienbelastung bei den betroffenen Familien ab.



918

Ketogene Diät bei einem weiblichen Säugling mit UBA5-assoziiertes frühkindlicher epileptischer Enzephalopathie

Joachim Zobel¹, Michaela Brunner-Krainz¹, Anette Schwerin-Nagel¹, Sarah Verheyen², Barbara Plecko¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Graz, Österreich; ²D&F Institut für Humangenetik, Graz, Österreich

Hintergrund: Bei der frühkindlichen epileptischen Enzephalopathie-44 (EIEE44) handelt es um eine seltene monogene Erkrankung ausgelöst durch eine bialele Mutation im UBA5-Gen. Das UBA5-Gen kodiert für ein zentrales Enzym im sogenannten „UFmylation pathway“, dem eine wesentliche Rolle in regulatorischen Prozessen in der Zelle zukommt. Klinisch wird das Bild durch eine schwer beherrschbare, therapierefraktäre epileptische Enzephalopathie mit globaler Entwicklungsstörung, Gedeihstörung und einer Bewegungsstörung unterschiedlichen Ausmaßes geprägt. Eine kausale Therapie existiert nicht, symptomatische Therapievorschläge beschränken sich bislang auf einzelne Fallserien sowie einige kleinere retrospektive Studien.

Fallbericht: Wir berichten von einem Mädchen, das erstmals im Alter von 3 Monaten in unserer neuropädiatrischen Ambulanz aufgrund einer beidseitigen neurogenen Hüftluxation sowie einer Trinkschwäche und Gedeihstörung vorgestellt wurde. Bereits in der initialen klinischen Untersuchung zeigte sich eine ausgeprägte dystone Bewegungsstörung unklarer Genese. Eine umfassende Diagnostik inklusive zerebraler Bildgebung, EEG, Liquordiagnostik und Stoffwechseldiagnostik brachte vorerst keine wegweisenden Befunde.

Im Whole Exome Sequencing (WES) konnte schließlich eine compound heterozygote Mutation im UBA5-Gen nachgewiesen werden. Neben der antidystonen Therapie mit Baclofen erhielt die Patientin frühzeitig eine PEG-Sonde, da eine orale Nahrungszufuhr nahezu unmöglich war. Im Alter von 6 Monaten entwickelte das Mädchen klinisch und elektroenzephalographisch das Bild eines West-Syndroms, welches gemäß ICISS-Schema mit Vigabatrin und Aprednislon behandelt wurde.

Darunter kam es jedoch nur zu einer vorübergehenden Anfallskontrolle. Auch eine antikonvulsive Dauertherapie mit Levetiracetam, Valproinsäure und Clobazam brachte keine wesentliche Verbesserung der Anfallssituation. Erst nach Beginn einer ketogenen Diät kam es zu einem Sistieren der Anfälle und zeitgleich auch zu einer Besserung der Bewegungsstörung.

Schlussfolgerung: Die EIEE44 stellt eine seltene aber schwierig zu behandelnde epileptische Enzephalopathie dar. Aus den wenigen bislang publizierten Fällen lässt sich keine eindeutige Therapieempfehlung der epileptischen Anfälle ableiten. Bei unserer kleinen Patientin brachte erst eine ketogene Diät, zusätzlich zur antikonvulsiven Dauertherapie, eine anhaltende klinische Besserung mit Sistieren der epileptischen Anfälle und Besserung der dystonen Bewegungsstörung.

Valproat-assoziierte Hirnatrophie bei Kindern mit Epilepsie

Johanna Umlauf¹, Alexander Rau², Theo Demerath², Thomas Bast³, Jan Schönberger¹, Julia Jacobs⁴, Alexandra Klotz¹
¹Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Deutschland; ²Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Neuroradiologie, Freiburg, Deutschland; ³Epilepsiezentrum Kork, Kehl, Deutschland; ⁴University of Calgary, Hotchkiss Brain Institute and Alberta Children's Hospital Research Institute, Calgary, Canada

Hintergrund: Eine unter Valproat Therapie aufgetretene Hirnatrophie wurde in Einzelfallberichten mehrfach beschrieben und ging meist mit einer akuten kognitiven Regression einher. Die Prävalenz Valproat-assoziiertes Hirnatrophie ist nicht bekannt und unklar, ob diese auch asymptomatisch auftreten kann.

Ziele: Ziel dieser Studie war, die Gehirnvolumina von einer Kohorte von Kindern mit Epilepsie unter Valproat Therapie mit denen einer altersgemachten Kohorte von Kindern mit Epilepsie aber ohne Valproat zu vergleichen.

Methoden: Retrospektive Analyse einer Kohorte von Kindern mit Epilepsie bei denen mindestens ein MRT vorlag. Ausschluss von Patienten und Patientinnen mit Erkrankungen, welche mit einer Hirnatrophie einhergehen. Automatische Grauwert-Segmentierungen der 3D T1-Datensätze in graue (GM) und weiße Substanz (WM) sowie cerebrospinale Flüssigkeit (CSF) - Karten unter Verwendung des SPM-12-Algorithmus (The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK). Definition standardisierter Regions of interest (ROIs) im Montreal Neurological Institute-Standardraum (MNI) und Extraktion von Volumina der supra- und infratentoriellen GM; WM und CSF. Alle Rohwerte wurden für das individuelle intrakranielle Volumen korrigiert. Gruppenvergleiche mittels t-Tests, Korrelation von Hirnvolumen, Valproat-Dosis, Behandlungsdauer, Erkrankungsdauer und Alter mittels Spearman's Korrelation.

| | Valproatgruppe | Kontrollgruppe | p-Wert |
|--|----------------|----------------|--------|
| Anzahl | 48 | 47 | - |
| Geschlecht weiblich n (%) | 18 (37,5) | 24 (51,1) | 0,22 |
| Alter (Monate) beim MRT Mittelwert (SD) | 96,9 (58,2) | 109,8 (56,7) | 0,28 |
| Alter (Jahre) VPA Start Mittelwert (SD) | 6,7 (5,1) | - | - |
| Einnahmehandlung (Monate) VPA vor MRT Mittelwert (SD) | 18,0 (24,3) | - | - |
| Alter (Jahre) Erstdiagnose Epilepsie Mittelwert (SD) | 4,1 (4,4) | 5,8 (4,6) | 0,06 |
| Krankheitsdauer (Jahre) Mittelwert (SD) | 4,0 (3,2) | 3,3 (2,9) | 0,25 |
| Anzahl Pat. mit bilateral tonisch klonischen Anfällen n (%) | 30 (62,5) | 23 (48,9) | 0,22 |
| Ätiologie | | | |
| Strukturell n (%) | 30 (62,5) | 33 (70,2) | 0,52 |
| Genetisch n (%) | 6 (12,5) | 2 (4,3) | 0,28 |
| Infektiös n (%) | 0 | 0 | 1 |
| Unklar n (%) | 12 (25,0) | 12 (25,5) | 1 |
| Anzahl ASM in der Anamnese Median (Spanne) | 4 (1-14) | 3 (2-8) | 0,06 |
| Anzahl ASM zum Zeitpunkt des MRT Median (Spanne) | 2 (1-4) | 1 (0-3) | 0,004 |
| VPA-Dosis (mg/kg/d) zum Zeitpunkt des MRT Mittelwert (SD) | 28,18 (14,05) | - | - |
| Max. dokumentierter VPA-Spiegel (µg/ml) vor MRT Mittelwert (SD) | 89,7 (29,2) | - | - |
| VPA Spiegel (µg/ml) zum Zeitpunkt des MRT Mittelwert (SD) | 79,7 (22,9) | - | - |

ASM=Anfallssupprimierendes Medikament, MRT= Magnetresonanztomographie, SD=Standardabweichung, VPA=Valproat,

Tabelle 1. Patientencharakteristika.



Ergebnisse: In die Analyse gingen 48 Patienten und Patientinnen mit Valproat Therapie und 47 Kontrollpatienten ein. Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. In der Valproat-Gruppe zeigten sich signifikant geringere Volumina für die cerebrale GM, cerebrale WM, cerebelläre GM und Hirnstamm GM (Abb 1).

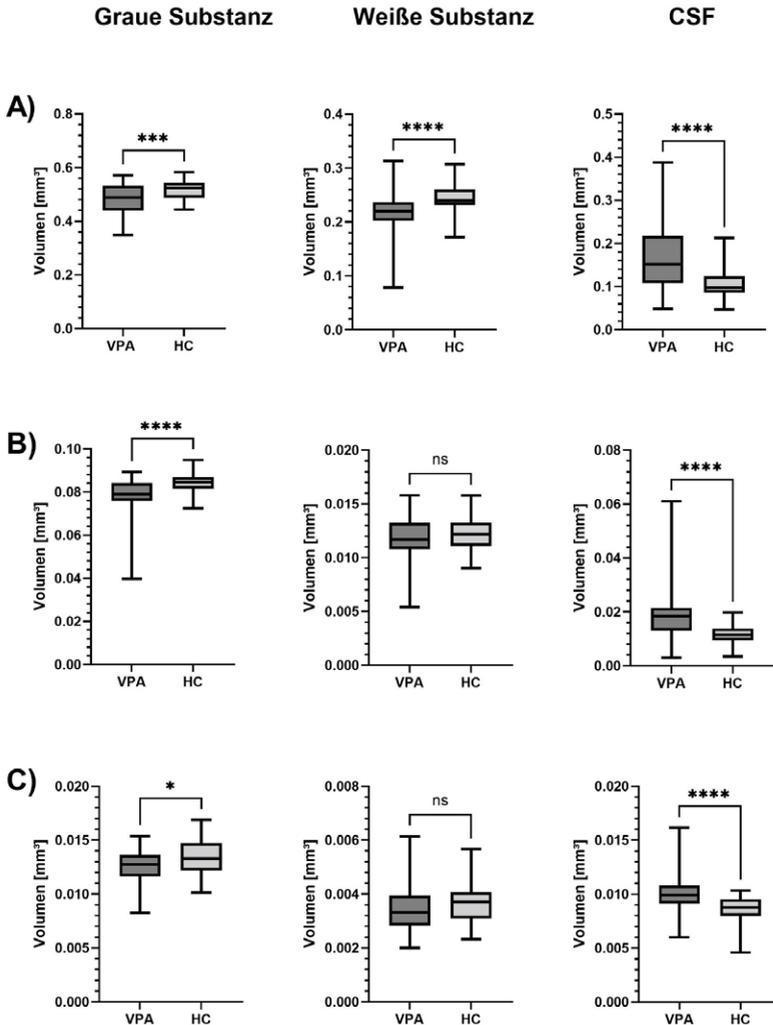


Abb. 1. Für das individuelle intrakranielle Volumen korrigierte Volumina [mm³] von Grauer Substanz, Weißer Substanz und CSF (cerebrospinale Flüssigkeit) jeweils für A) Cerebrum, B) Cerebellum und C) Hirnstamm. VPA=Valproat, HC=Kontrollgruppe, ns=nicht signifikant, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$, * $p < 0,05$

Keiner der Patienten und Patientinnen hatte zum Zeitpunkt des MRT kognitive Auffälligkeiten berichtet. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Volumenverlust über die Zeit und Alter, Erkrankungsdauer und Valproat-Dosis bzw. -Dauer. Anhand von für einzelne Patienten und Patientinnen vorliegende serielle MRT Untersuchungen konnten bei 9 Patienten und Patientinnen intraindividuelle Volumenverläufe dargestellt werden. Die genauere Analyse dieser Patienten und Patientinnen zeigte eine potenzielle Reversibilität der Volumenminderung nach Absetzen des Valproat.

Schlussfolgerungen: Wir konnten anhand einer retrospektiven Volumetrie zeigen, dass Valproat bei Kindern mit Epilepsie mit einer Gehirnatrophie verschiedener Subkompartimente einhergehen kann. Diese kann asymptomatisch auftreten und ist potenziell reversibel. Die Überprüfung der Ergebnisse in einer prospektiven Studie mit Schwerpunkt auf zeitlichem Verlauf, Reversibilität und assoziierter Symptome wird angestrebt.

931

Pathogenic de-novo variant in GRIN2C is associated with a severe neurodevelopmental phenotype with CSWS.

Sebahattin Cirak¹

¹Uniklinik Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sozialpädiatrisches Zentrum und Pädiatrische Neurologie mit Stoffwechsel, Ulm, Deutschland

Background: Glutamate plays a crucial role in excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. There are four classes of ionotropic glutamate receptors (iGluRs) classified based on their structural and pharmacological similarity. Among them, N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), identified as a key regulator in synaptic plasticity and neural development. NMDARs are tetrameric receptors containing two essential GluN1 subunits and two GluN2 subunits. There are four different GluN2 subtypes (GluN2A-D). Heterozygous mutations in GluN2A observed in generalized epilepsy and Rolandic epilepsy. Mutations in GluN2B linked to epileptic encephalopathy and autism spectrum disorders. Similarly, mutations in de-novo mutations in GluN2D showed epileptic encephalopathy phenotype. Remarkably, GRIN2C variants have not been associated and described to cause a Mendelian neurodevelopmental or neurodegenerative disease.

Aims: Understanding the clinical manifestation of pathogenic variants in GluN2C function and prove their pathogenicity at the molecular level on the NMDAR receptor function.

Question: Testing the pathogenicity of GluN2C variants in-vitro

Methods: We have used Trio-whole exome sequencing and have uncovered by filtering for de-novo mutations four cases with novel likely deleterious missense variants in GRIN2C. All four de-novo variants in GRIN2C were evaluated for their pathogenicity by in-silico tools. Additionally, the mutational tolerance scores (MTR) of each variant. None of these variants have been found in the population database gnomAD. The clinical phenotype was variable, two patients had epileptic encephalopathy with additional features like arthrogyriposis and patient microcephaly with global delay. To prove the pathogenicity, HEK293T cells were co-transfected with GluN1 and myc tagged GluN2C WT and mutants. After 24h transfection, cells either used for biotinylation surface assays or for surface ELISA assay. Briefly, the total expression of WT and mutant NR2C expression levels was determined by the anti-myc antibody in western blotting after surface fraction separation via biotinylation. In ELISA experiments, non-permeabilized cells (total expression) or in permeabilized cells (surface expression) were incubated and GluN2C expressions were determined. Further functional effect on the ligand-binding ability and gating was investigated through electrophysiological measurements in *Xenopus* Oocytes. Glutamate + glycine, 100 μ M each. -60 mV, no added Mg²⁺.

Results: The average current amplitude of p.A641P was significantly lower than the WT and for the other variants they were to the wild-type at around 0.7 μ A (n=20). The glycine and glutamate affinities and the expression rate only significantly affected with p. A641P. However, the p.A641P which is in the transmembrane gating pore of the receptor resulted in a significant decrease in surface protein expression by two different methods.



Conclusion: In conclusion, the p.A641P variant located in the gating pore is functionally deleterious and this de-novo variant should be considered as disease-causing for epileptic encephalopathy. Thus, we have been able to define *GRIN2C* as a novel disease-associated gene for epilepsy.

937

Sunflower Syndrom - eine internationale Medikamentenumfrage

Kirsten Eschermann¹, Gerhard Kluger^{1,2}, Jo Sourbron^{3,4}, Antonella Riva⁵, James Barnett⁶, Celina von Stuelpnagel^{1,7}, Daniel Weghuber⁸, Lieven Lagae³, Pasquale Striano⁵, Lorenz Kiwull^{1,7}

¹Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Institut für Rehabilitation, Transition und Palliation von neurologisch kranken Kindern, Salzburg, Österreich; ²Schön Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, Vogtareuth, Deutschland; ³University Hospitals Leuven (UZ Leuven), Department of Pediatric Neurology, Leuven, Belgium; ⁴University Hospitals Ghent (UZ Gent), Center for Medical Genetics, Ghent, Belgium; ⁵Università degli Studi di Genova, Pediatric Neurology and Muscular Disease Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, Genova, Italy; ⁶Albert Einstein College of Medicine, New York City, United States; ⁷Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie, integrierte Sozialpädiatrie (ISPZ Hauner), München, Deutschland; ⁸Paracelsus Medical University, Department of Pediatrics, Salzburg, Österreich

Hintergrund: Das Sunflower Syndrom (SFS) ist eine seltene epileptische Störung, die durch ausgeprägte stereotype Anfälle gekennzeichnet ist. Personen mit SFS blicken in eine Lichtquelle, meist die Sonne, und winken mit einer Hand vor den Augen. In Verbindung mit diesen Handwave Episoden (HWE) können Lidmyoklonien auftreten. Neben HWE treten häufig auch andere Anfallsformen wie Absenzen und generalisiert tonisch-klonische Anfälle auf. Es wird eine genetische Ursache vermutet, die aber bisher ungeklärt ist.

Ziele: 1. Awareness Das SFS wird nur unzureichend erkannt und ist in der Literatur nicht ausführlich beschrieben. Fälschlicherweise werden die HWE oft als Ticstörung oder Zwangsneurose eingeordnet. Dieses mangelnde Bewusstsein und Verständnis, sowohl unter medizinischem Fachpersonal als auch in der Öffentlichkeit, haben dazu geführt, dass viele Patienten und Patientinnen eine falsche Selbstwahrnehmung und damit ein schlechtes Selbstwertgefühl entwickeln. Mit unserer Umfrage möchten wir das Krankheitsbild mehr ins Bewusstsein sowohl der behandelnden Ärzte als auch des sozialen Umfeldes der Patienten und Patientinnen rufen. 2. Medikamentenwirksamkeit. Leider erweist sich das SFS häufig als therapieresistent gegen die derzeit verfügbaren antikonvulsiven Behandlungen. Nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Reizvermeidung wie das Tragen von Hüten und Sonnenbrillen können von Vorteil sein, diese Strategien führen jedoch allein nicht zur Anfallsfreiheit. Unsere Plattform PATRE (PATient based phenotyping and evaluation of therapy in Rare Epilepsies; www.patire.info) stellt zu diesem Zweck ein standardisiertes Verfahren zur Erforschung von Therapien bei seltenen Epilepsien anhand von Angaben der Patienten und Patientinnen und ihren Eltern zur Verfügung.

Fragestellung: Welche Medikamente führen am häufigsten zu einem Therapieerfolg bei Patienten und Patientinnen mit SFS?

Methoden: Das PATRE Projekt zum SFS ist eine Kooperation der Universität Leuven (Prof. Lagae), der Universität Genua (Prof. Striano) und der PMU Salzburg (Prof. Kluger). Für unsere elektronischen Fragebögen nutzen wir unseren PATRE Server mit REDCap zur sicheren Datenerfassung. In einer ersten Umfrage haben wir Patienten und Patientinnen und ihre Eltern nach ihrer subjektiven Einschätzung zur Wirkung von Medikamenten beim SFS befragt. Erhoben wurde die Wirkung auf Anfälle und Verhalten auf einer Skala von -50 bis +50.

Ergebnisse: An der Studie haben 14 Europäische Patienten und Patientinnen teilgenommen. Ausgewertet wurden Medikamente, zu denen mindestens Angaben von zwei Patienten und Patientinnen vorlagen.

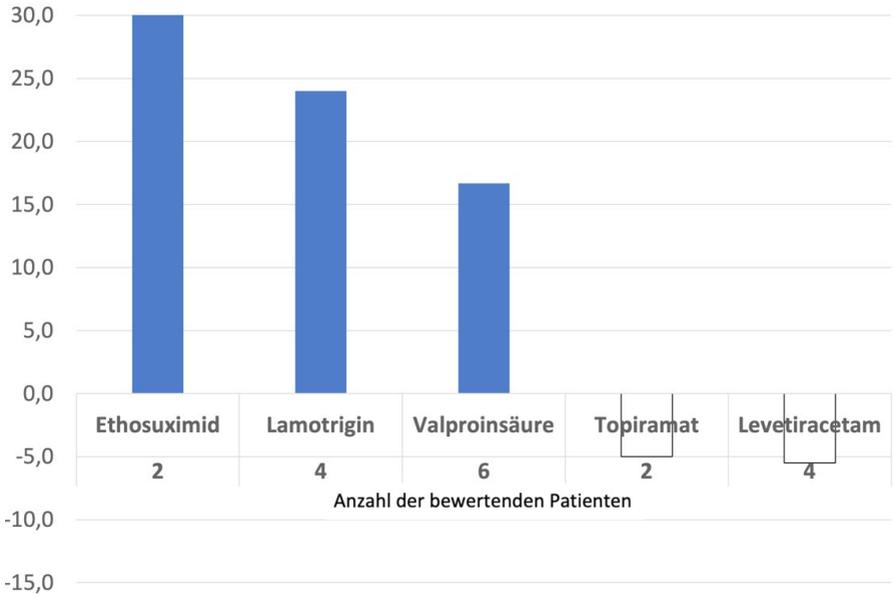


Abb. Wirkung auf Anfälle: Score -50/+50

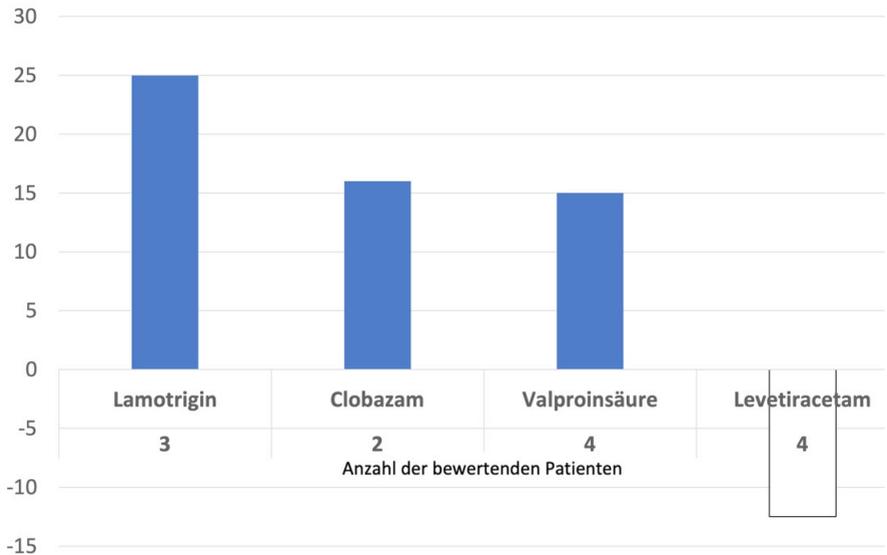


Abb. Wirkung auf Verhalten: Score -50/+50



Schlussfolgerungen: Bisher wurden in der Literatur Therapierfolge auf die Anfälle mit Valproinsäure und Levetiracetam beschrieben. Aus diesem Grund ist insbesondere das schlechte Abschneiden des Levetiracetams in unserem Kollektiv überraschend. Gute antikonvulsive Erfolge scheinen laut unserer Umfrage Ethosuximid und Lamotrigin zu erzielen. Die positive antikonvulsive Wirkung von Valproinsäure konnte bestätigt werden. Auf das Verhalten waren ebenfalls Lamotrigin und Valproinsäure gut wirksam, darüber hinaus Clobazam.

Diese Ergebnisse beruhen nur auf Daten von wenigen Patienten und Patientinnen und sind damit nur eingeschränkt aussagefähig. Um die Aussagefähigkeit zu verbessern, benötigen wir Ihre Unterstützung. Wir führen die Umfrage fort und würden uns sehr freuen, wenn Sie uns unter sunflower@patre.info kontaktieren, falls Sie Patienten und Patientinnen mit Sunflower Syndrom betreuen.

942

Erfolgreiche Therapie einer frühkindlichen Absence-Epilepsie und Entwicklungsstörung mit ketogener Diät und Cannabidiol + Clobazam bei Variante im SLC6A1-Gen eines GABA-Transporters

Anne Hofmann-Peters¹, Beate Jensen¹, Rami Jamra², Tilman Polster¹

¹Universitätsklinik für Epileptologie, Krankenhaus Mara, Epilepsie-Zentrum Bethel, Kinder- und Jugendepileptologie Kidron, Bielefeld, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Die Aufarbeitung von individuellen Behandlungsverläufen mit Bezug zur ursächlichen, genetischen Variante kann zu spezifischen Behandlungsansätzen im Sinne der Präzisionsmedizin beitragen. Dies wird besonders deutlich bei Veränderungen in Proteinen, die direkt an der Exzitation oder Inhibition im Zentralnervensystem beteiligt sind.

Ziele: Anhand eines eigenen Behandlungsverlaufs und eines Fallberichts aus der Literatur zeigen wir Behandlungsoptionen für Patienten und Patientinnen mit einer Epilepsie assoziiert zu pathogenen Varianten im SLC6A1-Gen auf, das einen GABA-Transporter (GAT1) kodiert.

Methoden: Darstellung des Behandlungsverlaufs bei einer Patientin mit frühkindlicher Absence-Epilepsie und Entwicklungsstörung mit stabiler Anfallskontrolle unter einer Kombination von ketogener Diät, Cannabidiol und Clobazam.

Fallbericht: Erstmanifestation der Erkrankung mit Absencen im Alter von 12 Monaten und im Alter von 3 Jahren erstmals objektiver Entwicklungsstörung mit Schwerpunkten Feinmotorik, Sprache und sozial-emotionale Entwicklung. Gesamt IQ 73 (WPPSI-IV) im Alter von 5 Jahren. Myoklonische Anfälle überwiegend mit Beteiligung des Schultergürtels in einer Frequenz von 1-5/d. Typische Absencen mit einer Dauer von 3-12 Sekunden in einer Frequenz bis 10/h. GLUT-1-Defizienz wurde mittels Liquordiagnostik ausgeschlossen.

Vorübergehende Reduktion der Anfallsfrequenz auf Valproat, Lamotrigin und Ethosuximid. Kein relevanter Effekt von Sultiam, Acetazolamid oder Levetiracetam. Unter ketogener Diät (kalorisches Verhältnis 1,5-2,5:1) und β -Hydroxybutyrat von 2,5-4,5mmol/l Reduktion der Anfälle um etwa 90% mit einzelnen anfallsfreien Tagen über 9 Monate. Assoziiert zur Beendigung von Ethosuximid sozial-emotionale und kognitive Fortschritte mit Zunahme der Anfallsfrequenz bei niedriger Dosis.

Clobazam add-on führte erneut zu deutlicher Anfallsreduktion. Bei einer Dosis von >1mg/kg Clobazam keine sedierenden Effekte bei anhaltend niedrigen Serumspiegeln für Clobazam und Nor-Clobazam. Off-label add-on Therapie mit Cannabidiol führte, wie angestrebt, zu einer stabilen Erhöhung der Clobazam/Nor-Clobazam-Spiegel und zu nahezu kompletter Anfallsfreiheit über 24 Monate mit weniger als 5 Absencen pro Jahr in besonderen Situationen. seit Anfallsfreiheit gute Entwicklung, keine standardisierte Diagnostik. Die Trio-Exom-Diagnostik fand eine Variante unklarer Signifikanz im SLC6A1-Gen (c.1307T>A) Mit pathogenen SLC6A1-Varianten ist eine Erkrankung mit Intelligenzminderung, frühkindlichen Absencen oder myoklonisch-atonen Anfällen beschrieben, sodass wir angesichts der übereinstimmenden Symptomatik von einem krankheitsverursachenden Effekt ausgehen.

Diskussion: Eine *SLC6A1*-assoziierte Erkrankung mit generalisierter Epilepsie und Entwicklungsstörung wurde erstmals 2014 beschrieben. Als Pathomechanismus wird eine verminderte präsynaptische Verfügbarkeit von GABA vermutet, da GAT1 GABA aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron transportiert. Die größte Fallserie beschreibt 24 Patienten und Patientinnen und berichtet über eine gute Wirksamkeit von Valproat.

Bisher ist in der Literatur nur ein Patient mit *SLC6A1*-assoziiierter Epilepsie mit myoklonisch-atonen Anfällen beschrieben, der mit ketogener Diät erfolgreich behandelt wurde. Sowohl Benzodiazepine als auch die ketogene Diät führen zu einer Verstärkung GABA-erger Transmission im ZNS. Wir postulieren die Bedeutung mehrerer GABA-erger Ansätze bei der effektiven Behandlung dieser genetischen Epilepsie.

Ein Zusammenhang der funktionellen Störung im GABA-Transporter mit der Verträglichkeit ungewöhnlich hoher Dosierungen von Clobazam liegt nahe, auch wenn der Mechanismus unklar ist. Es bleibt offen, inwieweit die Anfallskontrolle seit add-on-Therapie mit Cannabidiol auf dem pharmakokinetischen Effekt mit Erhöhung des Clobazam/Norclobazam-Spiegels beruht.

Schlussfolgerungen: Angesichts des NW-Profiles von Valproat sehen wir in der Kombination mehrerer im GABA-ergen System wirksamer Behandlungsansätze unter Einschluss der ketogenen Diät eine effektive und sehr gut verträgliche Behandlungsoption *SLC6A1*-assoziiierter Epilepsien.

945

Therapie-resistente Epilepsie bei uneingeschränkter kognitiver Entwicklung: neuer Phänotyp einer *RAB11B*-Mutation

Daniel Bamborschke¹, Wolfram Kunz², Walid Fazeli¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neuropädiatrie und SPZ, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Mutationen im Gen *RAB11B* wurden bisher weltweit nur in einer einzigen Publikation bei 5 Fällen als Ursache einer schweren Entwicklungsstörung mit geistiger Behinderung, fehlender Sprachentwicklung, Ataxie und Epilepsie beschrieben. Ein milderer Phänotyp und/oder zusätzliche als die bisher beschriebenen zwei Mutationen sind nicht bekannt.

Methoden: Wir beschreiben ein heute 4 Jahre altes Mädchen, bei welchem wir aufgrund einer Therapie-resistenten Epilepsie mit myoklonischen Anfällen eine Exom-Diagnostik durchgeführt haben. Bei beiden Eltern wurde eine Segregationsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: Die Patientin zeigte epileptische Myoklonien des Schultergürtels und der oberen Extremitäten, die sowohl bewusst als auch nicht bewusst erlebt wurden und bis zu 60 Mal pro Tag auftraten. Im iktalen EEG zeigten sich generalisierte polyspike-wave-Paroxysmen von maximal 3 Sekunden Dauer, ein inter-iktales EEG war unauffällig. Unter Monotherapie mit zunächst Levetiracetam und anschließend Valproat zeigte sich keine vollständige Anfallskontrolle, unter Kombinationstherapie mit Valproat und Ethosuximid ist das Kind anfallsfrei.

Das cMRT zeigte keine Auffälligkeiten, eine psychometrische Diagnostik erbrachte bei bekannter Artikulationsstörung einen sprachfreien IQ von 103. In der Exom-Diagnostik zeigte sich eine bisher nicht beschriebene pathogene heterozygote de novo Mutation in *RAB11B*.

Schlussfolgerungen: Mutationen in *RAB11B* können auch mit milderen Phänotypen mit uneingeschränkter kognitiver Entwicklung bei Therapie-resistenter Epilepsie assoziiert sein. Weitere Fallbeschreibungen sind erforderlich, um das klinische und genetische Spektrum der *RAB11B*-assoziierten Erkrankungen besser zu verstehen.



Entzündliche ZNS-Erkrankungen / Multiple Sklerose

192

Langzeitverlauf bei Menschen mit MS im Kindesalter

Astrid Blaschek¹, Katharina Vill¹, Wolfgang Müller-Felber¹

¹Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Neuropädiatrie, München, Deutschland

Hintergrund: In der Kindheit diagnostizierte Multiple Sklerose (MS) wird gemäß den aktuellen Leitlinien bei Diagnosestellung behandelt. Daten über den Langzeitverlauf der Erkrankung mit frühzeitigem Beginn einer Therapie sind nur sehr eingeschränkt verfügbar.

Ziele: Daten zum Langzeitverlauf bei Multipler Sklerose mit frühem Beginn erheben.

Fragestellung: Erfassung von Daten zum Krankheitsverlauf. Insbesondere die Darstellung von alltagsrelevanten Fragen zu Krankheitsaktivität, Medikation, Lebensgestaltung, Erwerbstätigkeit, Beeinträchtigung.

Methoden: Anonymisierte monozentrische prospektive Umfrage von Patienten und Patientinnen, die am Zentrum von 2007 an betreut wurden.

Ergebnisse: Die Umfrage zum Langzeitverlauf einer früh beginnenden MS im Kindes- und Jugendalter Auskunft geben. Schwerpunkt der Analyse wird die Erfassung alltagsnaher Faktoren darstellen.

Schlussfolgerungen: Pilotstudie zur Erhebung im deutschsprachigen Raum zum Langzeitverlauf bei früh diagnostizierter MS.

203

Encephalitis durch Appendizitis? Selten, aber möglich! Ein Fallbericht.

Pia Vaassen¹, Thorsten Rosenbaum¹, Dejana Valcheva¹, Axel Feldkamp²

¹Sana Kliniken Duisburg, Kinderklinik, Neuropädiatrie, Duisburg, Deutschland; ²Sana Kliniken, Kinderklinik, Duisburg, Deutschland

Hintergrund: Unter dem Oberbegriff „immunvermittelte Encephalitiden“ wird eine heterogene Gruppe entzündlicher Erkrankungen des Gehirns zusammengefasst, die in zeitlichem Zusammenhang zu einer vorangegangenen Infektion auftreten können. Neben der häufigen ADEM (akute disseminierte Encephalomyelitis) gibt es differentialdiagnostisch zahlreiche weitere ätiologisch noch nicht abschließend geklärte Krankheitsbilder, wie z. B. die ANE (akute nekrotisierende Encephalopathie), die AHLE (akute hämorrhagische Leukencephalomyelitis) oder das PRES (=posteriore reversible Encephalopathie Syndrom). Eine Assoziation von Encephalitiden mit vorangegangenen Infektionen mit Influenza- oder Parainfluenzaviren, aber auch mit humanen Herpesviren (insb. HHV-6) sind beschrieben. Im Gegensatz zu diesen oft „banalen“ Infektionen können immunvermittelte Encephalitiden aber auch im Zusammenhang mit einer nicht primär cerebralen Sepsis auftreten und das eigentliche Krankheitsbild verschleiern.

Patient: Wir berichten über eine 9-jährige Patientin, die mit seit 48h anhaltendem Fieber, Diarrhoen und Erbrechen sowie einer zunehmenden Vigilanzstörung notfallmäßig in unserer Klinik vorgestellt wurde. Die stationäre Aufnahme erfolgte bei fehlender Reaktion auf Ansprache und wechselnden Phasen von Hyperventilation und Apathie unter dem klinischen Bild einer Encephalitis. Das bei Aufnahme abgeleitet EEG zeigte eine diffuse Verlangsamung und schien die Annahme einer Encephalitis zu bestätigen.

Ergebnis und Verlauf: cCT, cMRT und Lumbalpunktion erbrachten unauffällige Befunde, die Entzündungsparameter im Blut waren zu Beginn deutlich erhöht und stiegen im Verlauf weiter an.

Das EEG war bereits am Folgetag wieder normalisiert, klinisch zeigte sich eine gebesserte, aber immer noch deutlich verzögerte Reaktion auf Ansprache. Bei zunehmenden Bauchschmerzen ergaben die abdominelle Sonographie und das ergänzende MRT des Abdomens den Befund einer perforierten, abszedierten Appendizitis und Peritonitis. Die Stuhldiagnostik zeigte eine Clostridium difficile Infektion. Es erfolgten eine offene Appendektomie mit nachfolgender laparoskopischer Lavage sowie eine intravenöse antibiotische Therapie. Bei erneuter Zustandsverschlechterung war im Verlauf eine weitere operative Revision erforderlich.

Diskussion: Eine Encephalopathie kann nicht nur „postinfektiös“ nach einem vorangehenden „banalen“ Infekt auftreten, sondern auch auf ein nicht-neurologisches septisches Krankheitsbild hinweisen. Diese Sepsis-assoziierte Encephalopathie (SAE) wird als diffuse Hirnfunktionsstörung infolge einer systemischen Reaktion auf eine akute Infektion gedeutet. Eine vermehrte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, so dass Zytokine und aktivierte Leukozyten die zerebrale Substanz angreifen können, wird diskutiert. In der Literatur finden sich Einzelfallbeschreibungen einer encephalopathischen Symptomatik als Hinweis auf eine Appendizitis. Nach chirurgischer und antibiotischer Therapie der Appendizitis kam es – wie in unserem Fall – zu einer kompletten Rückbildung der neurologischen Symptomatik.

233

Transiente Riechstörung im Rahmen eines Ramsey-Hunt-Syndroms - Ein Fallbericht

Janine Gellrich¹, Valentin A. Schriever¹, Elisabeth Unger¹

¹Uniklinikum Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Das Ramsey-Hunt-Syndrom bezeichnet eine Neuralgie und Fazialisparese im Rahmen eines Zoster oticus mit Befall des Ganglion geniculi und des Nervus intermedius als Ausdruck eines ausgeprägten neurologischen Befalls. Dieser Fallbericht stellt nun einen ungewöhnlichen Verlauf bei einer 15-jährigen Patientin dar, bei welcher zusätzlich eine Riechstörung nachgewiesen werden konnte.

Case: Ein 15-jähriges Mädchen wurde von ihrem niedergelassenen HNO-Arzt wegen einer peripheren Fazialisparese ins Krankenhaus eingeliefert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientin unter dem Vollbild eines Ramsey-Hunt-Syndrom, Neuritis vestibularis und Zoster-Zerebellitis litt. Aufgrund des ausgeprägten klinischen Bildes erfolgte additiv eine ausführliche Untersuchung des Riechvermögens mittels „Sniffin' Sticks“ (Geruchsschwelle und Identifikation). Dabei wurde festgestellt, dass die Patientin zusätzlich an einer Beeinträchtigung der Riechfunktion im Sinne einer ausgeprägten Hyposmie, Phantosmie und Parosmie als additive Hirnnervenbeteiligung litt.

Zur Behandlung der Hyposmie empfahlen wir ein Riechtraining mit vier verschiedenen Gerüchen für jeweils 20 Sekunden zweimal täglich über sechs Monate. Es ist bekannt, dass die olfaktorische Funktion ein hohes Regenerationspotenzial besitzt. Nach 6 Monaten konnte eine deutliche Verbesserung des Riechvermögens verzeichnet werden.

Schlussfolgerungen: Dieser seltene Fall zeigt, dass der Verlust des Riechvermögens sowie Phantosmie und Parosmie als neurologische Komplikation einer Zoster-Infektion auftreten können. Ein Riechtraining kann eine wirksame Methode sein, um die Riechstörung in einem solchen Fall zu beheben.



367

Depression is a relevant comorbidity in patients with pediatric-onset multiple sclerosis (POMS)

Aurelia Schuth¹, Pasquale Calabrese¹, Astrid Blaschek², Kevin Rostásy³, Peter Huppke⁴, Elke Kalbe⁵, Josef Kessler⁶, Volker Mall⁷, Karin Storm van's Gravesande^{8,9}

¹Neuropsychology and Behavioral Neurology Unit, Division of Molecular and Cognitive Neuroscience, Department of Psychology, University of Basel, Basel, Schweiz; ²Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, München, Deutschland; ³Pediatric Neurology, Witten/Herdecke University, Children's Hospital Datteln, Datteln, Deutschland; ⁴Department of Pediatric Neurology, University Hospital Jena, Jena, Deutschland; ⁵Department of Pediatric Neurology, University Hospital Jena, Department of Medical Psychology | Neuropsychology and Gender Studies & Center for Neuropsychological Diagnostics and Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland; ⁶Department of Neurology, Medical Faculty and University Hospital Cologne, Medical Faculty and University Hospital Colog, Köln, Deutschland; ⁷Department of Pediatrics, Child and Adolescent Psychosomatics, Technical University Munich, Munich, Deutschland; ⁸Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Freiburg, Neuropädiatrie, Freiburg, Deutschland; ⁹Lehrstuhl für Sozialpädiatrie der TU-München, München, Deutschland

Background: Pediatric-onset Multiple Sclerosis (POMS) is a neurological disease with an increased risk of physical and cognitive decline and for mood disorders. Depression has been shown to be a relevant comorbidity in POMS. It negatively affects cognition, quality of life and school performance. Therefore, early identification of depressive symptoms is crucial in POMS patient's management. There is no study to date which investigated depressive core symptoms of children with POMS.

Objective: The aim of the study was to analyze the depressive symptomatology of children with POMS and to compare it to age- and education matched healthy children by using age-appropriate assessment tools. Additionally, it aims to examine the relationship between depression and cognitive deficit, quality of life, and fatigue.

Methods: 92 patients (females: n= 69) with POMS and 140 healthy controls (females: n=63) aged 13 to 18 years were tested with the Beck Depression Inventory II Revision, a neuropsychological test battery consisting of seven standard tests, the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 (PedsQL™ 4.0) and the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale. The items of the BDI were categorized into six different facets using Multidimensional Scaling (MDS).

Results: Depression (43.5 % vs. 30 %, $p < 0.05$) and fatigue (42,2 % vs. 14.3 %, $p < 0.001$) are significantly more common in children with POMS than in healthy controls. Patients with POMS experienced significantly more often a moderate ($p < 0.05$) and a severe depression ($p < .05$) compared to healthy controls. The relative risk calculation showed that patients with POMS have a 1,53-fold risk of developing depression compared to healthy controls.

There is a significant association between depression and cognitive deficit ($r = 0.21$, $p < 0.01$) and fatigue ($r = -0.223$, $p < 0.001$). In POMS core symptoms of depression such as "feelings of failure", "loss of energy", "sadness", "self-dislike", "worthlessness", and "decisiveness" clearly differ from core symptoms of healthy controls ("irritability", "sadness", "loss of energy", "restlessness", "self-dislike").

Conclusions: Relevant symptoms of depression in POMS are critical for a solid diagnosis, monitoring, and treatment initiation. Based on the core symptoms, a screening tool could be developed to detect depression at an early stage in patients with POMS.

Rituximab in pediatric onset multiple sclerosis - a european multicenter experience

Julian Benedikt Reichelt^{1,2}, Markus Breu², Fredrik Sandesjö³, Ruxandra-Iulia Milos⁴, Astrid Blaschek⁵, Annikki Bertolini⁶, Kevin Rostásy⁶, Romana Höftberger⁷, Rainer Seidl², Jan Lycke⁸, Jan Svoboda⁹, Katharina Fink¹⁰, Jonatan Salzer¹¹, Ronny Wickström³, Barbara Kornek¹

¹Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ²Medical University of Vienna, Division of Pediatric Pulmonology, Allergology and Endocrinology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Vienna, Österreich; ³Karolinska Institutet, Neuropediatric Unit, Department of Women's and Children's Health, Stockholm, Sweden; ⁴Medical University of Vienna, Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Vienna, Österreich; ⁵Ludwig Maximilian University of Munich, Dr. von Hauner Children's Hospital, Paediatric Neurology and Developmental Medicine, Munich, Deutschland; ⁶University Witten/Herdecke, Department of Pediatric Neurology, Children's Hospital Datteln, Datteln, Deutschland; ⁷Medical University of Vienna, Division of Neuropathology and Neurochemistry, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ⁸University of Gothenburg, Department of Clinical Neuroscience, Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, Gothenburg, Sweden; ⁹Karolinska University Hospital, Department of Neuroradiology, Stockholm, Sweden; ¹⁰Karolinska Institutet, Department of Clinical Neuroscience, Stockholm, Sweden; ¹¹Umeå University, Department of Clinical Sciences, Neurosciences, Umeå, Sweden

Introduction: Pediatric onset multiple sclerosis (POMS) is associated with manifestation of physical disability and cognitive impairment at a young age. The chimeric anti-CD20 antibody rituximab (RTX) is frequently used off-label in multiple sclerosis (MS). However, studies in POMS are scarce.

Objective: To report the use of RTX in POMS.

Methods: Retrospective review of POMS patients from Austria (Medical University of Vienna), Sweden (Karolinska Institutet, Stockholm), and the Departments of Neuropediatrics in Västerbotten, Uppsala, Västra Götaland, Örebro, Norrbotten, Halland, Dalarna) and Germany (Ludwig Maximilian University of Munich, University Witten/Herdecke) who received RTX for the treatment of active relapsing remitting POMS between 04/1991 and 11/2021.

Annualized relapse rates (ARR), Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores and magnetic resonance imaging (MRI) scans were assessed before and after RTX start. Adverse events (AEs) were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5.0.

Results: Overall, 61 patients (43 female, 42 treatment-naïve) received a median (interquartile range (IQR)) of 5 (3-7) RTX infusions during a median (IQR) follow-up (FU) duration of 21 (12-52.5) months. The median age at MS onset was 14.9 years (IQR); the median age at RTX initiation was 16.3 years (IQR). The administered doses were 500 mg in 31.1 %, 375 mg/m² in 26.2 %, and 1000 mg in 21.3 % of patients. B cell depletion was successfully achieved in 96.5 % of patients. The median (IQR) annualized relapse rate decreased from 0 (0-0.89) to 0 (0-0) and the median (IQR) EDSS score improved from 1.0 (0.0-2.0) to 0.0 (0.0-1.5). The median (IQR) annualized rate of new T2 lesions on MRI decreased from 10.0 (1.27-28.48) to 0 (0-0.05). While 51 % exhibited gadolinium-enhancing lesions at RTX start, no contrast enhancement was detected at last FU. Overall, 62.2 % displayed no evidence of disease activity during RTX and most refractory activity was limited to the first year and the first FU MRI.

AEs were observed in 60.7 % and were graded mild to moderate. Transient infusion reactions occurred in 47.5 % but decreased with subsequent infusions. Infections were recorded in 19.6 %. Hypogammaglobulinemia and lymphopenia were the most frequent laboratory abnormalities in 22.6 % and 7.1 % of patients, respectively. Five patients discontinued RTX due to refractory disease activity or AEs and two patients were lost to FU. This corresponds to an overall drug survival rate of 91.8 %.

Conclusions: RTX was generally safe and well tolerated in this cohort of 61 POMS patients.

Larger and prospective trials with a longer FU duration are required to further define the long-term risk/benefit profile of RTX in POMS.



376

MOG-AK-positive Enzephalitis ohne MRT Veränderungen

Constanze Mehlhorn¹, Heike de Vries¹, Peter Hupke¹

¹Neuropädiatrie, UKJ Jena, Jena, Deutschland

Hintergrund: In den letzten Jahren haben IgG-Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glycoprotein (MOG-IgG) eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS erlangt. Inzwischen gilt MOG-IgG als pathognomonischer Marker einer eigenständigen Krankheitsgruppe, welche sich von Aquaporin-4-IgG positiver Neuromyelitis-optica-spektrum-Erkrankung und multipler Sklerose unterscheidet. MOG-AK-assoziierte Erkrankungen sind insgesamt selten mit einer höheren Inzidenz bei Kindern verglichen mit erwachsenen Patienten und Patientinnen.

Häufige Phänotypen sind die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) mit multifokalen neurologischen Symptomen, eine transverse Myelitis (TM), eine Optikusneuritis (ON) sowie Neuromyelitis optica Spektrum-disorders - like phenotype. In der MRT werden typischerweise große flächige meist unscharf begrenzte T2 hyperintense Läsionen in grauer und weißer Substanz gesehen, die sich nach Steroidtherapie weitgehend zurückbilden.

Fallpräsentation: Der 8-jährige Patient wurde vorgestellt mit Übelkeit, Kopfschmerzen, rezidivierenden Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen. Bei Meningismus wurde eine MRT des Schädels durchgeführt, die keine pathologischen Befunde ergab und eine Lumbalpunktion, die eine Pleozytose mit 306/µl überwiegend neurophilen Zellen zeigte.

Unter antibiotischer und antiviraler Therapie wurde der Patient zunehmend vigilanzgemindert. Erst unter Methylprednisolon kam es zu einer raschen Besserung.

Die MOG-Antikörper, die bei der initialen Vorstellung bestimmt wurden, waren stark positiv. Drei Wochen später kam es zu einem erneuten Schub mit Hemiparese rechts. In der Schädel-MRT waren jetzt typische T2 Läsionen der Stammganglien links zu finden. Wiederum besserte sich die klinische Symptomatik nach Steroiden und der Junge wurde zur Vermeidung weiterer Schübe mit Immunglobulinen behandelt.

Schlussfolgerungen: MOG-AK-assoziierte ZNS-Erkrankungen werden zunehmend häufig diagnostiziert und zeigen eine verwirrend große klinische Variabilität. Dieser Fall zeigt, dass zu dem Spektrum der MOG-AK-assoziierte Erkrankungen auch die Enzephalitis ohne MRT Veränderungen gehört.

391

Covid-19 zeitlich assoziiert schmerzhafte paroxysmale hemibrachiale Dystonie: Erstsymptome einer juvenile Multiplen Sklerose

Charlotte Thiels¹, Natalie Bechtel², Cornelia Köhler², Christoph Malte Heyer³, Ilya Ayzenberg⁴, Thomas Lücke²

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum, Sozial- und Neuropädiatrie, Bochum, Deutschland; ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum, Sozial- und Neuropädiatrie, Bochum, Deutschland; ³MVZ Radiologie, Schwerpunkt Kinderradiologie, Bochum, Deutschland; ⁴Neurologie der Ruhr-

Universität Bochum, Standort St. Josef-Hospital, Schwerpunkt Multiple Sklerose und neuroimmunologische Erkrankungen, Bochum, Deutschland

Einleitung: neurologische Symptome im Zusammenhang mit einer Covid-19-Infektion äußern sich vor allem in Kopfschmerzen, cerebrovaskuläre Symptome, beeinträchtigt Bewusstsein und Muskelschmerzen. Schmerzhafte dystone Attacken wiederum sind extrem selten das Erstsymptom einer Multiplen Sklerose. Wir stellen eine Patientin vor mit schmerzhaften brachial-(fazialen) dystonen Attacken (paroxysmal tonic spasm, PTS) in zeitlichem Zusammenhang mit einer Covid-19-Infektion. Die Diagnostik ergab eine Multiple Sklerose.

Kasuistik: 15 11/12-jährige Patientin, seit 14 Tagen mehrfach tgl. für wenige Sekunden schmerzhafte, unwillkürliche dystone Verkrampfung Hand und Unterarm rechts (PTS), zunehmend auch am Bein und fazial rechts. Das Bewusstsein war unbeeinträchtigt. Begleitend Covid-19-Infektion mit mildesten Symptomen. Die jüngere Schwester, ebenfalls Covid-19-erkrankt, zeigte selten ähnliche Symptome. Wach-EEG: keine epilepsietypischen Muster mit videografisch PTS nachweisbar. Liquor: 9/ul, Eiweiß 30,9mg/dl, Gluc 60mg/dl, OKB positiv, MRZ-Reaktion: Röteln- und VZV-ASI >1,5.

Virologie, Bakteriologie, Neurale Autoantikörper: negativ. MRT craniell: T2/FLAIR multiple multiple subkortikal, subependymal, leicht radiär verlaufende Signalsteigerung mit größter Läsion linksseitiger Thalamus bzw. Crus posterior Capsula interna, zudem Medulla oblongata und Pedunculus cerebelli rechts. T1: 2 Black wholes nachweisbar. KM-Aufnahme hochparietal Centrum semiovale links; TOF-Angiografie ohne Hinweis auf Vaskulitis. Spinales MRT: langstreckige Signalsteigerung BWK4/5 mit craniocaudaler Ausdehnung, flaueres KM-Enhancement, s. Abbildung 1+2.

Diagnosen: Akute Covid-19-Infektion, juvenile Multiple Sklerose mit Symptomen brachio-(fazialer) dystoner Spasmen.

Therapie: Glukokortikoide (Schubtherapie), Lacosamid. Erst unter Lacosamid verschwinden die schmerzhaften dystonen brachio-(fazialen) Spasmen. Die Symptome bei der Schwester waren nicht persistent, eine cranielle MRT unauffällig.

Schlussfolgerungen: PTS stellen verglichen mit dem Tremor eine sehr seltene Bewegungsstörung einer Multiplen Sklerose dar und treten i.allg. erst *im Verlauf* der Erkrankung auf. In der Literatur findet sich keine Fallbeschreibung einer Jugendlichen mit dieser Symptomatik *als Erstsymptom*. Bei einem solchen Erstsymptomatik sind Differentialdiagnosen sicher auszuschließen, z. B. eine Assoziation mit der bei der Indexpatientin vorliegenden Covid-19-Infektion. Die Behandlung erfolgt als Schubtherapie und bei fehlendem Ansprechen mit einem Natrium-Blocker, bislang in der Literatur Fallberichte unter Carbamazepin mit gutem Erfolg. Lacosamid ist aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofil Carbamazepin vorzuziehen.

407

Immune response to COVID-19 mRNA vaccination in pediatric-onset multiple sclerosis

Markus Breu¹, Lisa Schneider², Christian Lechner³, Selma Tobudic², Stefan Winkler², Rainer Seidl¹, Thomas Berger⁴, Matthias Baumann³, Barbara Kornek⁴

¹Medical University of Vienna, Division of Pediatric Pulmonology, Allergology and Endocrinology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Vienna, Österreich; ²Medical University of Vienna, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine I, Wien, Österreich; ³Medical University of Innsbruck, Division of Paediatric Neurology, Department of Paediatrics I, Innsbruck, Österreich; ⁴Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich

Background: Few data are available on disease-course of pediatric-onset multiple sclerosis (POMS) patients with COVID-19, similarly there is currently no data on vaccine response in POMS patients.

Aims: Aim of this study was to investigate humoral immune responses to COVID-19 mRNA vaccinations in POMS on various disease-modifying therapies (DMTs).

Objectives: To analyze whether immune response to COVID-19 mRNA vaccinations differs between various DMTs.

Methods: We analyzed seroconversion rates and SARS-CoV-2 specific antibody levels in a cohort of POMS patients from two Austrian MS centers (Medical University of Vienna and Medical University of Innsbruck). Inclusion criteria were: age at MS/CIS onset <18 years, age at vaccination <21 years, and administration of at least 2 COVID-19 vaccine doses. Immune response was tested using the Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S immunoassay.

Results: 29 POMS patients (22 female) and 1 female CIS patient received at least two COVID-19 mRNA vaccine doses. Median age at MS onset was 15.39 years (IQR 1.97); median age at first COVID-19 vaccination was 17.43 years (IQR 2.76). Baseline DMTs at time of 1st vaccine dose were dimethyl fumarate in 3, glatiramer acetate in 2, interferon beta and teriflunomide in 1 patient each. Immunosuppressive DMTs were rituximab in 11, fingolimod in 4, and natalizumab in 1 patient. 7 patients were without DMTs at time of 1st vaccination.



We did not observe any new or unexpected side effects. No relapses occurred following vaccination.

Seroconversion (≥ 0.8 BAU) was reached in 26 patients (89.66 %); neutralizing antibodies (≥ 264 BAU) in 21 patients (72.4 %) after two vaccine doses. The median anti-SARS-CoV-2 IgG titers were 2500 BAU (IQR 2278).

All patients with no DMTs or baseline DMTs generated robust immune responses to vaccination (seroconversion: no DMTs: 7/7 (100 %), baseline DMTs: 7/7 (100 %); median titers: no DMTs: 2500 BAU (IQR 425), baseline DMTs: 2500 BAU (IQR 0). In the immunosuppressive DMTs group seroconversion was achieved in 12/15 patients (80 %), median titers were 774 BAU (IQR 1932.43). Titers were significantly higher in no DMTs vs. immunosuppressive DMTs ($p=0.007$) as well as in baseline DMTs vs. immunosuppressive DMTs ($p=0.002$).

Conclusions: Generally, mRNA vaccinations were well tolerated in POMS patients with and without DMTs. Immune response was reduced in patients treated with immunosuppressive DMTs. No unexpected side effects or relapses were observed related to vaccinations. Our data supports consensus recommendations on COVID-19 vaccinations in MS.

438

OCT enables diagnostic distinction between pediatric MOGAD and MS after a single optic neuritis episode

Thivya Pakeerathan¹, Joachim Havla^{2,3}, Carolin Schwake¹, Anke Salmen⁴, Sandra Bigi^{4,5,6}, Mathias Abegg⁷, Dominik Brügger⁷, Thomas Ferrazzini⁷, Anna-Katharina Runge⁴, Markus Breu⁸, Barbara Kornek⁹, Gabriel Bsteh⁹, Ana Felipe-Rucián¹⁰, Marius Ringelstein^{11,12}, Orhan Aktas¹¹, Michael Karenfort¹³, Eva-Maria Wendel¹⁴, Ingo Kleiter^{1,15}, Kerstin Hellwig¹, Tania Kümpfel², Charlotte Thiels¹⁶, Thomas Lücke¹⁶, Ralf Gold¹, Kevin Rostasy¹⁷, Ilya Aizenberg¹

¹St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland; ²LMU Hospital, Ludwig-Maximilians Universität München, Institute of Clinical Neuroimmunology, München, Deutschland; ³LMU Hospital, Ludwig-Maximilians Universität München, Data Integration for Future Medicine (DIFUTURE) consortium, München, Deutschland; ⁴Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Neurology, Bern, Schweiz; ⁵Institute for Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Schweiz; ⁶University Children's Hospital Bern, University of Bern, Division of Child Neurology, Department of Pediatrics, Bern, Schweiz; ⁷Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Ophthalmology, Bern, Schweiz; ⁸Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Division of Pediatric Pulmonology, Allergology and Endocrinology, Wien, Österreich; ⁹Medical University of Vienna, Department of Neurology, Wien, Österreich; ¹⁰Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron Hospital, Department of Pediatric Neurology, Barcelona, Spain; ¹¹Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland; ¹²LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of Neurology, Center for Neurology and Neuropsychiatry, Düsseldorf, Deutschland; ¹³Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of General Paediatrics, Neonatology and Paediatric Cardiology, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁴Olgahospital, Department of Pediatric Neurology, Stuttgart, Deutschland; ¹⁵Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ¹⁶University Children's Hospital, Ruhr-University Bochum, Department of Neuropediatrics, Bochum, Deutschland; ¹⁷Children's Hospital Datteln, University Witten/Herdecke, Department of Pediatric Neurology, Datteln, Deutschland

Background: Optic neuritis (ON) is one of the most common clinical manifestations in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease (MOGAD) and multiple sclerosis (MS). Although both diseases have a similar onset symptom, the therapy options differ.

As the differential diagnosis of MOGAD and MS is difficult, especially in cases with borderline result of antibody testing or unclear clinical history, it is important to evaluate the use of optical coherence tomography (OCT) and visual evoked potentials (VEP) for easy and fast distinction in clinical practice.

Methods: Pediatric MOGAD and MS patients (MOGAD^{ped} and MS^{ped}) were retrospectively recruited in eight tertiary referral centres. All examinations were performed > 6 months after the first ON episode. Prevalence of pathological OCT findings in different segments and layers were identified based on the data of 144 healthy controls. OCT parameters, P100 latency, high and low contrast visual acuity (HCVA, LCVA) were compared between MOGAD^{ped} and MS^{ped}. Cut-offs of the most suitable parameters were identified using a ROC analysis.

Results: Thirteen MOGAD^{ped} (10.7 ± 4.2 years, F:M 8:5, 21 single ON eyes) and 21 MS^{ped} (14.3 ± 2.4 years, F:M 19:2, 24 single ON eyes) patients were included in the analysis. Bilateral ON occurred in 8 (61.5 %) MOGAD and 3 (14.3 %) MS patients. We observed a significantly more pronounced peripapillary atrophy of the retinal nerve fiber layer in MOGAD^{ped} compared to MS^{ped} (pRNFL global: 68.2 ± 16.9 vs 89.4 ± 12.3 μm, p < 0.001), while neither macular combined ganglion cell and inner plexiform layer nor HCVA and LCVA differed significantly (number of correctly stated letters, HCVA: 54.3 ± 5.4 vs 54.8 ± 7.7, p = 0.483).

P100 latency was significantly delayed in 14.3 % and 29.2 % of MOGAD- and MS-ON eyes, respectively (p = 0.249). MOGAD^{ped} developed global RNFL atrophy affecting all peripapillary segments, while MS^{ped} displayed atrophy predominantly in the temporal segment.

Frequencies of marginal to severe retinal atrophy (<2SD) was identified in MOGAD- and MS-ON eyes as following: in temporal (81.0 vs 45.8 %), temporal superior (71.4 vs 38.1 %), temporal inferior (81.0 vs 37.5 %), nasal (52.4 vs 0 %), nasal superior (38.1 vs 8.3 %) and nasal inferior (42.9 vs 0 %) segments accordingly.

Nasal pRNFL allowed differentiation between both diseases with the highest diagnostic accuracy (AUC = 0.902, cut-off < 62.5 μm, 90.5 % sensitivity and 70.8 % specificity for MOGAD^{ped}).

Excluding three patients in each group treated with plasma exchange to avoid a potential selection bias, even higher accuracy could be achieved (nasal pRNFL AUC = 0.946, cut-off 58.5 μm, 93.8 % sensitivity and 84.2 % specificity for MOGAD^{ped}).

The McNemar test showed that OCT is more sensitive in comparison to VEP in MOGAD-ON (p = 0.016).

Conclusion:

1. Despite similar visual outcome and VEP latencies, MOGAD-ON eyes showed substantially more severe global peripapillary atrophy compared to predominantly temporal thinning in MS-ON.
2. OCT, especially nasal pRNFL, enabled differentiation between both groups with a high accuracy, supporting the additional diagnostic value of OCT.
3. OCT is more sensitive than VEP in pediatric MOGAD-ON.

491

Retrospective pediatric cohort study validates NEOS score and demonstrates applicability in children with anti-NMDAR encephalitis

Marc Nikolaus¹, Philipp Rausch², Kevin Rostasy³, Annikki Bertolini³, Angela M. Kaindl¹, Markus Schülke-Gerstenfeld¹, Ellen Knierim¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Christian-Albrechts-University Kiel, Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel, Deutschland; ³Universität Witten / Herdecke, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Datteln, Deutschland

Background: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (NMDARE) is the most common type of autoimmune encephalitis in both children and adults. While our understanding of disease mechanisms has advanced, less is known about the clinical course of patients. Thus, NEOS (anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status), a tool to predict outcomes in NMDARE was recently introduced. Validated in adults, it has been unclear, whether NEOS is suitable for children with NMDARE.



Objectives and Methods: This retrospective study is the first to investigate NEOS in an all-pediatric cohort of 59 patients. We rebuild the score and evaluate its predictive power at multiple time points during several years of follow-up (median of 20 months, range 12 to 67) employing regression models.

Results: We demonstrate, that NEOS reliably predicts poor clinical outcome (modified Rankin scale, mRS ≥ 3) in pediatric patients during the first year after diagnosis ($P=0.03012$, up to 36 months, $P=0.01875$). However, its predictive power is time-dependent and deteriorates beyond one year (loss of correlation from 15 months, $P=0.20747$), despite development of an adapted NEOS with variables adjusted to a pediatric cohort. To enable prediction for long-term outcome, we investigate additional patient characteristics besides the original NEOS variables. We identify "elevated CSF protein" ($P=0,01411$), "status of HSV prior to NMDARE" ($P=0,00927$), and "persisting movement ($P=0,00480$), speech ($P=0,00659$) and memory impairment ($P=0,01150$)" as potential candidates for a future pediatric NEOS score. Examining neurocognitive test results alternative to mRS-based outcome reference, we find a strong association of persisting deficits in memory ($P=0,00671$) or executive function ($P=0,00782$) and predicted poor clinical outcome. Thus, NEOS might also have predictive value for cognitive outcome.

Conclusion: Our data demonstrate applicability of NEOS in children with NMDARE. A pediatric NEOS score seems promising but remains to be validated in a larger all-pediatric cohort.

535

Innovative Phase 3 NEOS study design evaluating efficacy and safety of ofatumumab and siponimod versus fingolimod in paediatric multiple sclerosis

Jutta Gärtner¹, Kumaran Deiva², Jennifer Graves³, Cheryl Hemingway⁴, Göril Karlsson⁵, Wendy Su⁶, Dieter A. Häring⁵, Marius Thomas⁵, Jun Li⁵, Peggy Hours-Zesiger⁶, Lauren Krupp⁷

¹Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, German Center for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence, University Medical Center, Göttingen, Deutschland; ²Department of Pediatric Neurology, French National Reference Center for Rare inflammatory and Auto-Immune Brain and Spinal Diseases, University Hospitals Paris Saclay, Bicêtre Hospital, Paris, France; ³UCSD Department of Neurosciences, San Diego, United States; ⁴Consultant Paediatric Neurologist Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom; ⁵Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz; ⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hannover, United States; ⁷Pediatric MS Center, NYU Langone, New York, United States

Background: Patients (pts) with paediatric multiple sclerosis (PedMS) have higher relapse rates and radiological activity, accumulating disability at younger age vs adult onset MS. There are challenges in conducting clinical trials for PedMS due to the low number of available pts and competing trials. Moreover, testing a new drug vs placebo or low efficacy control poses ethical concerns due to the high disease activity. Few Phase 3 studies have assessed the efficacy/safety of disease-modifying therapies (DMTs) in PedMS. PARADIGMS demonstrated a significant reduction in annualized relapse rate for fingolimod vs interferon (IFN) β -1a in PedMS. A large unmet need for new studied treatment options for PedMS remains.

Aim: To present the innovative Bayesian design of the Phase 3 NEOS study aimed to assess the efficacy and safety of ofatumumab and siponimod in PedMS.

Methods: NEOS is a 2-year randomised, 3-arm, double-blind, triple-dummy, parallel-group, multicenter, active-comparator, controlled global study comparing ofatumumab and siponimod vs fingolimod in the core part, followed by 2-5 years of an open label extension part. Eligibility criteria include pts aged 10 to <18 years with Expanded Disability Status Scale score 0-5.5, who had experienced ≥ 1 relapse in the last year or ≥ 2 relapses in last 2 years or evidence of ≥ 1 gadolinium-enhancing lesions on MRI within 12 months before randomisation.

The primary objective is to demonstrate the non-inferiority (NI) of ofatumumab and siponimod vs fingolimod, assessed by ARR up to 2 years, and will be analysed using a Bayesian negative binomial regression model. This model incorporates information from historical studies on all 3 treatments to reduce the required sample size.

The key secondary objective is to demonstrate superiority of ofatumumab and siponimod vs historical IFN β -1a data, assessed by ARR. Other endpoints include number of new/newly enlarging T2 lesions on MRI per year, serum neurofilament light chain and safety/ tolerability. Randomisation of approximately 180 pts, (n=60 per arm), will provide provide > 80 % power for the demonstration of NI (margin of 2.0) for each test treatment vs fingolimod.

Results: Study design will be presented at the Congress.

Conclusions: The innovative NEOS study design does not include placebo or low efficacy controls, and thus offers PedMS pts a DMT already shown to be highly effective in adults. NEOS has the potential to bring 2 new future treatment options – ofatumumab and siponimod for PedMS.

This Poster has already been presented at the 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 13–15 October 2021.

743

Brain volume measurement in children with radiological isolated syndrome

Georgia Koukou¹, Frederik Bartels^{2,3}, Annikki Bertolini¹, Andreas Wegener-Panzer⁴, Eva Wendel⁵, Barbara Kornek⁶, Mareike Schimmel⁷, Carsten Finke^{2,3}, Kevin Rostasy¹

¹Vestische Child and Youth Clinic, University Witten/Herdecke, Department of Pediatric Neurology, Datteln, Deutschland;

²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland; ³Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin School of Mind and Brain, Berlin, Deutschland; ⁴Vestische Child and Youth Clinic, University Witten/Herdecke, Department

of Pediatric Radiology, Datteln, Deutschland; ⁵Olgahospital, Department of Paediatric Neurology, Stuttgart, Deutschland;

⁶Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ⁷Children's Hospital Augsburg, Augsburg, Deutschland

Background: Radiologically isolated syndrome (RIS) is defined by the detection of T2 white matter lesions suggestive of multiple sclerosis (MS) despite the absence of typical MS symptoms. The management of children with RIS remains unresolved at present.

Objective: To study brain volumes of children diagnosed with RIS compared to age-matched controls.

Methods: Children with pediatric RIS (pedRIS) who fulfilled the diagnostic criteria proposed by Makhani were included in the study (e. g. a. incidental findings on brain magnetic resonance imaging (MRI), b. Ovoid, well-circumscribed, and homogenous foci, c. T2 hyperintensities measuring ≥ 3 mm). Whole brain volume was assessed using FSL SIENAX based on T1-weighted 3D high-resolution (MPRAGE) MRI sequences. Brain volume from RIS patients at the time of diagnosis were compared to children from the National Institutes of Health (NIH) Paediatric MRI Data Repository and age-matched children with MS. Clinical follow up data were collected from all patients.

Results: Twenty-one patients (17 female/4 male) with a median age of 13,5 years (range: 6,84 – 17,64) were included. The total median MRI lesion count on brain MRI was 9 (range: 2-25). Of 17 children, who received a spinal MRI at onset, six had already spinal lesions. 16/21 patients had positive OCBs. 9/21 patients developed a first clinical event in a median of 18 months after pedRIS diagnosis. Brain volume in RIS patients was significantly lower compared to NIH controls (1670.8cm³ (IQR 1000.0) vs. 1794.1 (124.0); mean difference 88.1; 95 %CI: 24.0, 152.1; p=0.003). Brain volumes of RIS patients were larger in comparison to MS patients (vs. 1615.7 (63.8); diff -63.4; 95 %CI: -129.3, 2.5; p=0.064).

Conclusion: Our study shows that children diagnosed with RIS have reduced brain volumes. Further analyses are underway to identify which children are at risk for clinical manifestation of MS.



801

Autoantibody status in children with Acute Cerebellitis

Lisa Quack¹, Sarah Glatter², Matthias Baumann³, Andreas Wegener-Panzer¹, Mareike Schimmel⁴, Annikki Bertolini¹, Gerhard Kluger⁵, Eva-Maria Wendel⁶, Nikolas Boy⁷, Romana Höftberger², Kevin Rostasy¹

¹Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie (Z.N.E.S.) Vestische Kinderklinik Datteln, Datteln, Deutschland; ²Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie der Univ. Klinik für Neurologie, Wien, Österreich;

³Department für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ⁴Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; ⁵Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, Schoen Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ⁶Klinikum

Stuttgart, Olgahospital, Neuropädiatrie, Stuttgart, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Heidelberg, Deutschland

Background: Acute cerebellitis (AC) in children and adolescents is an inflammatory disease of the cerebellum due to viral or bacterial infections but also autoimmune-mediated processes.

Objectives: To investigate the frequency of autoantibodies in children with AC in serum and CSF.

Methods: Retrospective cohort study of children fulfilling our criteria of AC with either acute cerebellar symptoms (e.g. ataxia) and MRI abnormalities affecting the cerebellum, or acute cerebellar symptoms and CSF abnormalities such as increased cell count, presence of OCBs, or presence of autoantibodies in serum and/or CSF, or other diagnostic abnormalities (e.g. pathological EEG, encephalopathy) were included. Apart from the presence of autoantibodies, MRI imaging features, CSF findings, clinical presentation, and long-term outcome were studied.

Results: 64 children were referred with a suspected AC from 18 institutions including Germany, Austria, and Switzerland. After reviewing the case studies 50 children fulfilled the inclusion criteria. Clinical presentation was variable with 34 children showing sole cerebellar symptoms (e.g. ataxia) and 22 children showing additional AC-associated symptoms such as encephalopathy, headache, or seizures. MRI studies showed a wide range of findings such as unilateral or bilateral cerebellar lesions on T2-weighted /FLAIR sequences. Four children presented with severe swelling of the cerebellum. Two patients died due to severe complications.

In addition to the AC, other anatomical structures such as white matter, corpus callosum, and cortical involvement were involved in eight children. Viral/bacterial pathogens as a cause of the AC were found in 15 children: Enterovirus (n=3), Rotavirus (n=2), Influenza A (n=1), Influenza B (n=1), EBV (n=1), VZV (n=1), Chlamydomphila pneumoniae (n=1), HHV6 (n=1), Noro-virus (n=1), ECHO-virus (n=1), Coxsackie (n=4), Mycoplasma pneumoniae (n=2).

In 16 children, a preceding infection was noted. CSF analysis revealed that 26 children showed an increased level of cell count, OCBs were detected in eight children; immunoglobulin synthesis was revealed in nine children. In seven children autoantibodies were found: MOG-Ab (n=2), mGluR1-Ab (n=2), GlyR-Ab (n=1), PFA-Ab (neuronal Antibodies) (n=1), Cell-based-Ab (n=1), Anti-Yo (n=1), gfap-Ab (n=1).

The clinical outcome was very variable ranging from fast and sustained recovery in most of the children but also can lead to death due to severe cerebellar herniation. 25 patients were treated with steroid therapy.

Conclusion: In this study, we could show that a small proportion of children with AC harbor neuronal autoantibodies that are possibly instrumental in the disease process expanding the list of possible diagnoses. We further show that the clinical presentation of AC is very variable with a spectrum of MRI features and different clinical outcomes.

Role of immunoglobulin treatment in children with relapsing MOGAD

Eva-Maria Wendel¹, Annikki Bertolini², Astrid Blaschek³, Fabienne Brilot⁴, John Chen⁵, Russel Dale⁶, Kumaran Deiva⁷, Thomas Foiadelli⁸, Laetitia Giorgi⁹, Michael Karenfort¹⁰, Sudarshini Ramanathan⁶, Kathrin Schanda¹¹, Mareike Schimmel¹², Markus Reindl¹¹, Kevin Rostasy¹³

¹Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Neuropädiatrie, Stuttgart, Deutschland; ²Vestische Kinder- und Jugendklinik, Neuropädiatrie, Datteln, Deutschland; ³Dr. von Hauner'sches Kinderspital, LMU, Neuropädiatrie, München, Deutschland; ⁴Kids Research at the Children's Hospital at Westmead, Brain and Mind Centre and School of Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, Australia; ⁵Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Neurology, Minnesota, United States; ⁶Kids Neuroscience Centre, Kids Research at the Children's Hospital at Westmead, Brain and Mind Centre and School of Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, Australia; ⁷Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital Bicêtre, Pediatric Neurology, Paris, France; ⁸Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pediatrics, Pavia, Italy; ⁹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Hospitals Paris-Saclay, Bicêtre Hospital and Faculty of Medicine, Paris-Saclay University, Pediatric Neurology, Paris, France; ¹⁰Neonatology and Pediatric Cardiology, Children's Hospital, Heinrich-Heine-University, Neuropädiatrie, Düsseldorf, Deutschland; ¹¹Medical University of Innsbruck, Neurology, Innsbruck, Österreich; ¹²Children's Hospital, Medical University of Augsburg, Pediatric Neurology, Augsburg, Deutschland; ¹³Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, University Witten/Herdecke, Pediatric Neurology, Datteln, Deutschland

Background: MOG-spectrum disorders (MOG-SD) are thought to be associated with a favorable outcome, but reports of relapsing disease course with significant disease burden and poor outcome have recently emerged. Sufficient follow-up data regarding treatment response in relapsing patients with MOGAD are lacking.

Question: To evaluate the treatment response of intravenous immunoglobulins (IVIg) compared to other immunomodulating therapies in children with relapsing disease course in an EU-wide collaboration.

Methods: 150 pediatric patients were recruited from I) our ongoing BIOMARKER-study and II) from different international medical centers with experience in MOGAD. Inclusion criteria encompassed: age <18 years, diagnosis of a first ADS and positive MOG-IgG status, clinical presentation with relapsing disease course, detailed history regarding disease course of more than 24 months, residuals, treatment and serial MOG-ab testing.

Results: 102 children were included (f:m= 63:39) with a median age of 7 years. 23 patients were diagnosed with MDEM, 31 with ADEM, 25 with NMO, 11 with recurrent ON, 5 with recurrent TM and 7 with recurrent MOG-encephalitis. 78 children received subcutaneous or intravenous IG monthly, partly in addition to maintenance steroids. 46 children with MOGAD received alternative disease modifying treatment (DMT, including mycophenolate mofetil, azathioprine, Rituximab, steroids). Annual relapse rate after initiation of maintenance therapy was lower in children treated with IVIg, compared to children treated with alternative DMT. Follow-up time was similar between both treatment groups (IVIg versus others).

Conclusion: IVIg treatment was well-tolerated. Our observational study indicates that immunoglobulin treatment is an option in children with relapsing MOGAD associated with a reduction in the annual relapse rate. Further prospective studies are warranted to identify the optimal treatment regime.



882

Einsatz von Ruxolitinib bei Aicardi-Goutières-Syndrom - ein Fallbericht

Dominic Imort¹, Michael Alber¹, Nadja Kaiser¹, Eleni Komini², Thomas Nägele³, Angelika Rieß⁴

¹Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung III - Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Entwicklungsneurologie, Tübingen, Deutschland; ²Schwarzwald-Baar-Klinikum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Villingen-Schwenningen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Tübingen, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Tübingen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Das Aicardi-Goutières-Syndrom (AGS) wird zu den Typ1-Interferonopathien gezählt. Es repräsentiert eine Gruppe vererbbarer inflammatorischer Erkrankungen, die mit pathologischen Varianten in verschiedenen Krankheitsgenen (z. B. ADAR oder TREX1) assoziiert sind. Man nimmt an, dass bei Erkrankten endogen produzierte Nukleinsäuren abnorm metabolisiert werden, sich anhäufen und mittelbar eine Typ1-Interferonantwort auslösen. Neben der klassischen, schweren Verlaufsform mit frühbeginnender schwerer subakuter Enzephalopathie gibt es insbesondere bei pathogenen Varianten im ADAR-Gen (AGS 6) weniger schwere Verlaufsformen mit Beginn der Symptomatik erst nach dem ersten Lebensjahr und langsamerer Regression der psychomotorischen Entwicklung. Diagnostische Kardinalzeichen sind u. a. eine kortikal-subkortikale Atrophie. Sehr häufige, aber nicht immer nachweisbare Befunde im Anfangsstadium der Krankheit sind ein erhöhter IFN-alpha-Spiegel (90%) und eine Liquorpleozytose (75%). Der Phänotyp variiert inter- und intrafamiliär deutlich. Die Vererbung ist überwiegend autosomal-rezessiv, seltener autosomal-dominant.

Der Einsatz von Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) ist eine neue Therapieoption in der Behandlung von Interferonopathien. Sie hemmen intrazelluläre Signalwege, die im Netzwerk der inflammatorischen Myelokine von zentraler Bedeutung sind. Der JAK-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi[®]) ist zur Behandlung der idiopathischen Myelofibrose und der Polycythaemia vera zugelassen und hat seine Wirksamkeit auch bei Interferonopathien gezeigt.

Ziel: Wir berichten über einen 2 1/2 Jahre alten Jungen mit Aicardi-Goutières-Syndrom 6 (AGS 6), der mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi[®]) behandelt wird.

Ergebnisse: Im vorzustellenden Fall geht es um einen Jungen, bei dem es nach bis dahin unauffälliger Entwicklung im Alter von ca. 2 1/2 Jahren subakut zu allgemeinen Entwicklungsrückschritten, einer spastisch-ataktischen Bewegungsstörung und dysarthrischen Sprachstörung kam. Die cMRT zeigte eine globale, innenbetonte Hirnvolumenminderung mit Beteiligung der Basalganglien, die im Verlauf über wenige Monate bereits deutlich progredient war. Initial fanden sich zusätzlich eine Liquorpleozytose und der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinproduktion (IgA, IgM, IgG), während die übrige umfangreiche Differentialdiagnostik (u. a. Neurometabolik, Genetik, Infektiologie) zunächst keinen wegweisenden Befund ergab. Erst die Bestimmung der Interferonsignatur im peripheren Blut lieferte durch den Nachweis einer starken Typ1-Interferon-Aktivierung den entscheidenden Hinweis auf das Vorliegen eines Aicardi-Goutières-Syndroms. Genetisch lag dazu passend heterozygot eine Missense-Variante im ADAR-Gen vor.

Wir entschieden uns daher zu einer Off-label-Therapie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi[®]), das seit 6 Monaten (Zeitpunkt der Einreichung des Abstracts) eingesetzt wird. Unter der Therapie hat sich der Zustand des Jungen stabilisiert und er konnte teilweise v. a. im sprachlichen, aber auch im motorischen Bereich Fortschritte erzielen.

Schlussfolgerungen: Neben der klassischen Verlaufsform gibt es insbesondere bei pathogenen Varianten im ADAR-Gen weniger schwere Verlaufsformen des AGS, welche mit einem Beginn der Symptomatik nach dem ersten Lebensjahr, einer langsameren Regression der psychomotorischen Entwicklung und einer langsameren Zunahme der Hirnatrophie einhergehen. Mit den JAK-Inhibitoren stehen mittlerweile therapeutische Optionen zur Behandlung des AGS zur Verfügung. Weitere kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sind notwendig.

Molecular dynamics study of the neuroinflammation-associated protein STING

Victoria Tüngler¹, Hugo Ariel Alvarez², Barbara Nogar², Angela Rösen-Wolff³, Osvaldo Chara^{2,4}

¹Abteilung Neuropädiatrie, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ²Systems Biology Group (SysBio), Institute of Physics of Liquids and Biological Systems (IFLySIB), National Scientific and Technical Research Council (CONICET), University of La Plata, Argentina, La Plata, Argentina; ³Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Deutschland; ⁴School of Biosciences, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom

Background: The endoplasmic reticulum transmembrane protein stimulator of interferon genes (STING) constitutes an integral part of our innate immune system. STING becomes active upon binding to its natural ligand 2'3'-cGAMP, synthesised by cGAMP synthase (cGAS) upon recognition of extranuclear nucleic acids (dsDNA) as an indication of intracellular damage from infection, and triggers a pleiotropic proinflammatory cytokine response through transcriptional activation of type I interferons. Increasing evidence suggests that activation of the STING signalling pathway, also as a consequence of unwarranted inflammatory stimuli, contributes decisively to neurodegenerative processes via sustained microglia-mediated neuroinflammation.

Objectives: Targeted inhibitory modulation of STING may represent a novel therapeutic approach to influence inflammatory responses in the central nervous system.

Question: In this study, we use homology modelling and molecular dynamics (MD) simulations to investigate the molecular mechanism by which cGAMP triggers the 3D conformational changes of STING that lead to its biological activity.

Methods: Homology modelling (SWISS-MODEL) was used to generate the initial structures for the MD simulations based on the chicken (*Gallus gallus*) STING cryo-EM structures with (pdb-ID: 6NT7) and without (pdb-ID: 6NT6) cGAMP.

To better understand the intrinsic activation mechanism, the structural properties of wild-type STING were compared to structural changes that induce innate constitutive STING activation due to a specific point mutation V160M (corresponding to V155M in human STING). This single mutation was modelled with PyMol using the wild-type apo structure 6NT6.

Results: Comparing Root Mean Square Fluctuations (RMSF) and exposure of the atomic positions of inactive (apo state) and active STING in presence of cGAMP (holo state), we identified a region of higher flexibility and exposure in the holo state conformation within the polymerization domain. Although to a lesser extent, this domain was also exposed in the V160M variant in the absence of cGAMP. Principal Component Analysis (PCA) showed that the movements of the highly exposed and flexible polymerization domain are relevant to the protein dynamics as they are reflected in the first principal components.

Remarkably, the conformations displaying higher exposure of the polymerisation domain in the presence of cGAMP correspond to minimal Gibbs Free Energy states of the MD simulations. Consistent with this, relative solvent accessible surface area (SASA) calculations revealed a significantly higher solvent accessibility of the polymerisation domain of holo STING compared to apo STING and an intermediate behaviour of the V160M variant in the absence of cGAMP.

Conclusions: Comparison between MD simulations of STING in the presence and absence of cGAMP suggests that the natural ligand leads to a highly flexible and solvated exposure of the polymerisation domain that may contribute to further stability of the protein.

The mutant equivalent to the human variant V155M leads to an exposure, albeit less pronounced, even in the absence of cGAMP. Whether this exposure of the polymerization domain is crucial to spontaneous polymerisation and further activation of the polymeric STING complex in the ER-Golgi environment remains to be investigated.



886

Rolle der CD8 positiven T-Zellen in der RNaseT2-defizienten Neuroinflammation

Matthias Kettwig¹, Katharina Ternka¹, Alia Alia², Stefan Nessler³, Jutta Gärtner¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Göttingen, Deutschland; ²Leiden University, Leiden Institute of Chemistry, Leiden, Netherlands; ³Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die infantile RNaseT2-defiziente Leukoencephalopathie ist gekennzeichnet durch zystische Hirnläsionen, multifokale Veränderungen der weißen Substanz, zerebrale Atrophie und schwere psychomotorische Beeinträchtigung. Der Phänotyp ähnelt dem Bild einer konnatalen Zytomegalovirus-Infektion und überschneidet sich mit Typ-I-Interferonopathien, was auf eine Rolle der angeborenen Immunität in ihrer Pathophysiologie hindeutet.

Mit der Etablierung der Rnaset2^{-/-} Maus konnten wir jüngst erste detaillierte Einblicke in die Pathophysiologie die Interferon-vermittelten Neuroinflammation gewinnen. Rnaset2^{-/-} Mäuse zeigen eine Hochregulierung von Interferon-stimulierten Genen und gleichzeitig eine IFNAR1-abhängige Neuroinflammation mit Infiltration von CD8 positiven T-Zellen und entzündlichen Monozyten in die graue und weiße Substanz.

Mittels Einzelkern-RNA-Sequenzierung konnten wir eine homöostatische Dysfunktion in Gliazellen und Neuronen aufzeigen und somit erste Hinweise auf die Mechanismen bekommen, die zu einer Hippocampus-betonten Hirnatrophie und kognitiven Beeinträchtigung führen.

Ziele: Aufklärung der pathophysiologischen Zusammenhänge einer Interferon-vermittelten Neuroinflammation zur Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze.

Fragestellung: Welche Rolle spielen die CD8 positiven T-Zellen bei der Entstehung der Hirnatrophie?

Methoden: FACS Analysen aus Hirngewebe sowie post-mortem MRT Analysen von Rnaset2^{-/-} Tieren und Rnaset2^{-/-} x Cd8^{-/-} Doppel-knockout Tieren.

Ergebnisse: In Rnaset2^{-/-} x Cd8^{-/-} Doppel-knockout Tieren konnten wir mittels FACS Analysen wie zu erwarten keine CD8 positiven T-Zellen darstellen. Erstaunlicherweise zeigt sich aber auch die Zahl der CD4 positiven T-Zellen und entzündlichen Monozyten im Gehirn deutlich verringert. In post-mortem MRT Aufnahmen konnten wir darstellen, dass diese Reduktion der Entzündungszellen im ZNS auch zu einer deutlichen Abnahme der Hirnatrophie führt.

Schlussfolgerungen: Die infiltrierten CD8 positiven T-Zellen spielen bei der Entstehung der Interferon-vermittelt Hirnatrophie eine entscheidende Rolle. Darüber hinaus scheinen sie die Infiltration der Immunzellen ins Gehirn maßgeblich zu steuern.

MR-imaging at onset and long-term follow-up in children with MOG-IgG associated disorders and transverse myelitis

Ines El Naggari¹, Robert Cleaveland², Eva-Maria Wendel³, Kathrin Schanda⁴, Markus Reindl⁴, Andreas Wegener-Panzer², Kevin Rostasy¹

¹Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln - Universität Witten/Herdecke Kinderärztlicher Notdienst in der Vestischen Kinderklinik Datteln, Neuropädiatrie, Datteln, Deutschland; ²Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln - Universität Witten/Herdecke Kinderärztlicher Notdienst in der Vestischen Kinderklinik Datteln, Radiologie, Datteln, Deutschland; ³Klinikum Stuttgart - Olgahospital Abteilung für Pädiatrie, Neuropädiatrie, Stuttgart, Deutschland; ⁴Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Background: We recently described the magnetic resonance imaging (MRI) presentation of children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders (MOGAD) and transverse myelitis (TM) at the first event of an acquired demyelinating syndrome (ADS) revealing important and unique features of this disease entity. In particular children with TM have residuals such as bladder disfunction.

Objective: To compare the initial clinical/MRI features at onset and long-term follow-up of children with MOGAD.

Methods: Children with TM-MOGAD and MRI studies at onset and at least 12 months later, in addition to a complete data set (treatment history and serial serum MOG-IgG testing) were included.

Results: In our previous study we could show that children with TM as part of MOGAD have special features in regards to the MRI presentation. Longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) was present in more than half of all children (55 %) followed by multiple short (18 %) and whole cord confluent lesions (15 %, $p < 0.001$) with a predominant involvement of only the grey matter (73 %, $p < 0.001$). Leptomeningeal enhancement was a special feature of children with TM-MOGAD (16/30; $p = 0.003$).

Clinically, the children mainly presented with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) + TM/LETM (42 %) or isolated LETM (30 %, $p < 0.001$).

Preliminary results of this study show that the majority of patients with MOGAD and TM have a resolution of clinical symptoms and negative MOG-IgG status. MRI lesions resolved in the majority of patients without signs of atrophy.

Conclusion: TM-MOGAD shows an excellent radiological and in general clinical recovery.



Neuromuskuläre- / Muskelerkrankungen

237

Herztransplantation als ultima ratio bei einem Jungen mit ACTA1-assoziiertes Nemalin-Myopathie und dilatativer Kardiomyopathie

Jessika Johannsen¹, Deike Weiss¹, Maria Grafmann², Jonas Denecke¹, Urda Gottschalk²

¹Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf, Neuropädiatrie, Hamburg, Deutschland; ²Universitäres Herzzentrum, Pädiatrische Kardiologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Nemalin-Myopathie ist eine genetisch heterogene, kongenitale Strukturmyopathie mit einem variablen Krankheitsverlauf. Eine kardiale Beteiligung im Kindesalter ist selten. Wir berichten hier über einen Jungen mit histologisch und genetisch gesicherter Nemalin-Myopathie, bei dem im Alter von 16 Jahren eine schwerste dilatative Kardiomyopathie mit rascher Verschlechterung der kardialen Funktion auftrat.

Fallbericht: Bei dem mittlerweile 16 Jahre alten Patienten bestand postnatal eine relevante Muskelschwäche, eine Trinkschwäche und eine respiratorische Insuffizienz. Die Diagnose einer Nemalin-Myopathie wurde im Säuglingsalter mittels Muskelbiopsie und Nachweis der charakteristischen „nemaline rods“ gesichert. Im Alter von 15 Jahren wurde genetisch eine heterozygote Variante im ACTA1 Gen (c.419C>A (pAla140Asp)) nachgewiesen. Der Junge wurde bis zum 5. Lebensjahr mittels Sonde ernährt und bis zum 6. Lebensjahr zunächst kontinuierlich und dann nächtlich über ein Tracheostoma beatmet, eine nächtliche nicht-invasive Beatmung erfolgt bis heute. Die motorische Entwicklung verlief deutlich verzögert mit Laufbeginn mit 3 Jahren. Bis zu der akuten kardialen Erkrankung konnten lange Spaziergänge absolviert werden, Rennen war aber nie möglich. Es zeigte sich eine milde proximale Muskelschwäche mit positivem Gowers-Zeichen, das Treppensteigen bereitete keine Probleme. Bei den jährlichen kardiologischen Kontrollen zeigte sich erstmals im April 2021 eine leicht eingeschränkte Ventrikelfunktion (FS 27%).

Im Herbst 2021 wurde der Junge stationär mit einer seit 2 Wochen bestehenden verminderten Belastbarkeit und Abgeschlagenheit aufgenommen. Es zeigte sich eine schwerste Herzinsuffizienz (NYHA IV) auf dem Boden einer dilatativen Kardiomyopathie (CMP).

Aufgrund einer fehlenden Stabilisierung mittels intensiver konservativer Maßnahmen erfolgte zunächst 6 Wochen nach Diagnosestellung die Implantation eines Berlin Heart und erneut 6 Wochen später eine orthotope Herztransplantation. Der postoperative Verlauf gestaltete sich bis auf eine einseitige Zwerchfellparese komplikationslos. Die motorischen Funktionen verbessern sich derzeit mit zunehmender Mobilisation stetig, die respiratorische Situation ist stabil mit unveränderter nächtlicher Maskenbeatmung. Histologisch zeigten sich im Herzmuskel typische Veränderungen einer Nemalin-Myopathie. Laborchemisch ergaben sich im Blut Hinweise für eine stattgehabte Parvovirus B19-Infektion, so dass eine zusätzliche postentzündliche Schädigung bzw. Verschlechterung einer vorbestehenden dilatativen CMP im Rahmen der Grunderkrankung nicht auszuschließen war.

Schlussfolgerungen: Eine kardiale Beteiligung bei Nemalin-Myopathie ist im Kindesalter selten. Bei schwerer dilatativer Kardiomyopathie stellt die Herztransplantation die ultima ratio dar. Bisher sind in der Literatur nur einzelne Patient:innen mit Nemalin-Myopathie und dilatativer Kardiomyopathie mit Notwendigkeit der Herztransplantation beschrieben worden. Bei unserem Patienten war der Verlauf bis zum Alter von 16 Jahren hinsichtlich der motorischen Funktionen sowie der Ernährungs- und Beatmungssituation sehr erfreulich. Unser Fallbericht zeigt, dass auch bei Patient:innen mit Nemalin-Myopathie die Herztransplantation eine therapeutische Option bei schwerer dilatativer Kardiomyopathie darstellen kann.

Hybride Reflected-Ultrasound Computed Tomography im Vergleich zum konventionellen B-Mode-Ultraschall für die quantitative und qualitative Muskelbeurteilung bei spinaler Muskelatrophie im Kindesalter

Vera Danko^{1,2}, Jörg Jüngert¹, Stephanie Schüssler¹, Adrian Bühler^{1,2}, Daniel Klett^{3,4}, Anna Federle^{3,4}, Andreas Roos^{5,6,7}, Hanns Lochmüller⁶, Markus F. Neurath^{3,4}, Joachim Wölfle¹, Regina Trollmann¹, Maximilian J. Waldner^{3,4}, Ferdinand Knieling^{1,2}, Adrian P. Regensburger^{1,2}, Alexandra Wagner^{1,2}

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinderklinik, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Erlangen, Pediatric Experimental and Translational Imaging Laboratory (PETI-Lab), Erlangen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Deutschland; ⁵Universität Duisburg-Essen, Kinderneurologie, Essen, Deutschland; ⁶University of Ottawa, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute; Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital, Brain and Mind Research Institute, Ottawa, Canada; ⁷Ruhr-Universität Bochum, Heimer Institut für Muskelforschung am Bergmannsheil, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine Gruppe von neuromuskulären Erkrankungen, welche zu einer Degeneration von Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm mit konsekutiver Muskelatrophie und Schwäche führen. Neue licht- und schallbasierte Bildgebungstechniken wie die Multispektrale Optoakustische Tomographie (MSOT) mit integrierter Reflected-Ultrasound Computed Tomography (RUCT) können im Gegensatz zum konventionellen Ultraschall (US) eine neuartige Charakterisierung des Muskels im Kindesalter ermöglichen.

Ziel /Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, die Qualität von RUCT im Vergleich zum konventionellen US für die qualitative und quantitative Muskelcharakterisierung bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen mit SMA zu untersuchen.

Methoden: Im Rahmen der MSOT-SMA-Studie wurden $n = 288$ RUCT- und $n = 276$ US-Bilder von $n = 10$ SMA-Patienten und Patientinnen (Durchschnittsalter $9.0y \pm 3.7$) und $n = 10$ geschlechts- und altersgleichen gesunden Probanden (HV, Durchschnittsalter $8.7y \pm 4.3$) auf quantitative (Graustufen (GSL)) und qualitative (Echogenität, Verteilungsmuster, Heckmatt-Skala und Muskelstruktur) Muskelveränderungen untersucht. RUCT- und US-Messungen wurden außerdem mit klinischen Standardtestverfahren (Hammersmith Functional Motor Scale, Revised Upper Limb Module) korreliert.

Ergebnisse: Die quantitative Übereinstimmung unter Verwendung der GSL ergab mit beiden Techniken signifikant höhere Werte in den Muskeln von SMA-Patienten und -Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (US mean GSL HV vs. SMA: 68.85 ± 19.2 vs. 110.70 ± 27.8 , $p < 0.0001$; RUCT mean GSL HV vs. SMA: 59.86 ± 8.2 vs. 91.81 ± 21.8 , $p < 0.0001$). Die Analyse der GSL zeigte zudem eine ausgezeichnete negative Korrelation mit den motorischen Funktionstests (US: HFMSE $r_s = -0.86$, $p < 0.0001$ und RULM $r_s = -0.75$, $p = 0.0005$; RUCT: HFMSE $r_s = -0.82$, $p = 0.0001$ und RULM $r_s = -0.77$, $p = 0.0006$).

Die qualitative Übereinstimmung zwischen den Methoden für die Bewertung der Muskelzusammensetzung war exzellent für die Unterscheidung zwischen pathologischen und gesunden Muskeln ($r_s = 0.89$, $p < 0.0001$), die Echogenität ($r_s = 0.91$, $p < 0.0001$) sowie dem Verteilungsmuster ($r_s = 1.00$, $p < 0.0001$), mäßig für die Heckmatt-Skala ($r_s = 0.47$, $p < 0.0001$) und schlecht für die Muskeltextur ($r_s = 0.33$, $p < 0.0001$).

Schlussfolgerungen: RUCT erlaubt bezogen auf die qualitative und quantitative Bewertung der Muskelmorphologie bei pädiatrischer SMA eine mit dem US vergleichbare Einschätzung.



626

Motorische, respiratorische und bulbäre Funktionen bei Kindern SMA Typ 1 unter Therapie mit Nusinersen - eine prospektive 3-Jahres-Studie des SMArtCARE Registers

Astrid Pechmann¹, Max Behrens², Günther Bernert³, Tim Hagenacker⁴, Wolfgang Müller-Felber⁵, Ulrike Schara-Schmidt⁶, Inge Schwersenz⁷, Maggie C. Walter⁸, Hanns Lochmüller⁹, Janbernd Kirschner¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Neuropädiatrie, Freiburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland;

³Klinik Favoriten, Wien, Österreich; ⁴Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum LMU München, Neuropädiatrie, München, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Essen, Neuropädiatrie, Essen, Deutschland; ⁷DGM e.V., Freiburg, Deutschland; ⁸Friedrich Baur Institut, München, Deutschland; ⁹University of Ottawa, Ottawa, Canada

Hintergrund: Für die Behandlung von Patienten und Patientinnen mit Spinaler Muskelatrophie (SMA) sind in den letzten Jahren drei verschiedene, krankheits-spezifische Medikamente zugelassen worden. Im Gegensatz zu Daten aus klinischen Studien mit streng definierten Patientenkohorten und kurzen Beobachtungszeiträumen, berichten wir hier Ergebnisse aus dem SMArtCARE Register von Patienten und Patientinnen mit SMA Typ 1 unter Therapie mit Nusinersen unabhängig von Alter oder Schweregrad der Erkrankung. Fokus der Datenanalyse waren Veränderungen der motorischen Funktion sowie Langzeiteffekte bezüglich der Notwendigkeit einer Beatmung oder Sondenernährung.

Methoden: Innerhalb des SMArtCARE-Registers wurden alle Patienten und Patientinnen, die mit Nusinersen behandelt wurden und vor Beginn der Behandlung nicht selbstständig sitzen konnten, für die Datenanalyse identifiziert. Primärer Endpunkt war die Veränderung der motorischen Funktion, bewertet mittels CHOP INTEND Score und den motorischen Meilensteinen unter Berücksichtigung der WHO-Kriterien. Darüber hinaus wurden Daten zum Bedarf einer Beatmung oder Sondenernährung sowie zur Sterblichkeit ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 143 Patienten und Patientinnen mit SMA Typ 1 mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 38 Monaten in die Datenanalyse eingeschlossen. Es zeigten sich in der Gesamtkohorte deutliche Verbesserungen der motorischen Funktionen. 24,5 % der Kinder erlangten unter der Therapie mit Nusinersen die Fähigkeit, selbstständig zu sitzen. Die Verbesserungen waren bei Kindern, die zu Beginn der Behandlung jünger als zwei Jahre alt waren, ausgeprägter als bei älteren Kindern, wobei wesentliche Verbesserungen in den ersten 14 Monaten der Behandlung beobachtet wurden. Der Bedarf an intermittierender Beatmungsunterstützung und Sondenernährung nahm trotz der Behandlung mit Nusinersen zu.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die Behandlung mit Nusinersen einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben von Patienten und Patientinnen mit SMA Typ 1 hat. Vor allem bei Kindern, die zu Beginn der Behandlung jünger als zwei Jahre waren, konnten erhebliche Verbesserungen der motorischen Funktionen beobachtet werden. Bulbäre und respiratorische Symptome müssen weiterhin genau evaluiert werden, da sich diese nicht in gleichem Maße verbessern wie die motorischen Funktionen.

Immunvermittelte Neuropathie – Verlauf im Kindes- und Jugendalter

Anette Schwerin-Nagele¹, Michaela Brunner-Krainz¹, Joachim Zobel¹, Stefan Quasthoff², Barbara Plecko¹
¹Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Österreich; ²Univ.Klinik für Neurologie, Graz, Österreich

Hintergrund: Multifokale motorische Neuropathie (MMN) stellt eine seltene Verlaufsform einer immunvermittelten Neuropathie dar. Typisch sind ein asymmetrischer Befall der motorischen Nerven der oberen Extremität mit langsam progredienter Lähmung +/-Schmerzen.

Ergebnisse: Pat. 1.: Klinik: 13jähriges Mädchen mit seit 8 Mo. bestehenden Schmerzen Hand und Beugekontraktur Finger 3-5 rechts, Schwäche der Handextension rechts. Fahrradfahren und Schreiben (rechts) nicht möglich. Neurophysiologie: Axonale Schädigung N. radialis motorisch und sensibel re., N. ulnaris und medianus sensibel rechts Nervensonographie: N. ulnaris und N. medianus re. langstreckig verdickt Therapie: Immunglobulingabe i. v. alle 4-6 Wo. führte zur Normalisierung der Handfunktion re. nach 6 Mo., Umstellung auf s.c. Immunglobulingabe führte zu einem Relaps mit kompletter Lähmung der rechten Hand. Mit Umstellung auf i. v. Ig-Gaben konnte eine komplette Remission nach 4 Monaten wieder erreicht werden.

Pat. 2: Klinik: 9jähriges Mädchen mit deutlicher Schwäche OE bds. und Skoliose ohne Schmerzen, progredient seit mind. 12 Mo., Schreiben und Schwimmen nicht mehr möglich Neurophysiologie: Axonale Schädigung N.ulnaris und medianus motorisch bds., N. peroneus mot. re, Sensible Nerven OE und UE unauffällig. Therapie: Immunglobulin i. v. alle 4-6 Wo. über 2 Jahre führten zu einer kompletten Remission der Funktion der oberen Extremität

Schlussfolgerungen: 1. Immunvermittelte Neuropathien kommen auch im Kindesalter vor und lassen sich sogar nach langer Vorgeschichte mit einer intermittierenden Immunglobulingabe bis zur kompletten Remission therapieren. 2. Diagnostisch ist an eine immunvermittelte Neuropathie zu denken bei unklaren Lähmungen/Nervenausfällen der oberen Extremität +/- Schmerzen, häufig mit Seitendifferenz. Neben der Neurophysiologie ist die Nervensonographie ein wichtiger diagnostischer Baustein. 3. Es besteht ein Relaps-Risiko nach Beenden der immunmodularen Therapie. Subcutane Ig-Gaben sind nicht in jedem Fall gleichwertig wirksam wie intravenöse Applikation.

Neu aufgetretener Nystagmus bei medikamentös behandelten SMA Typ 1 Patienten – was steckt dahinter?

Deike Weiss¹, Jonas Denecke¹, Jessika Johannsen¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neuropädiatrie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA) ist durch die Zulassung von mittlerweile 3 medikamentösen Therapien zu einer behandelbaren Erkrankung geworden. Dies führt zu einem verlängerten Überleben der Patienten und Patientinnen und v. a. bei der SMA Typ 1 zu einem veränderten Phänotypen. Wir berichten hier über 2 SMA Typ 1-Patienten, bei denen neu rasche horizontale Augenbewegungen auftraten. Bisher ist diese Bewegungsstörung in der Literatur nicht beschrieben und die Einordnung in den Kontext der Grunderkrankung war schwierig.

Fallberichte: Bei zwei Kindern mit einer SMA Typ I traten im Alter von 10 Monaten (Patient 1) bzw. 3,5 Jahren (Patient 2) feinschlägige horizontale Augenbewegungen bei ansonsten ungestörter Okulomotorik auf, bei Patient 1 monokulär, bei Patient 2 bilateral. Der Befund wurde als Nystagmus DD Tremor gewertet. Beide Kinder erhielten zu diesem Zeitpunkt eine SMA-spezifische Therapie, bei Patient 1 wurde im Alter von 3 Monaten bei bereits schwerer generalisierter Muskelschwäche, Schluckstörung mit Notwendigkeit einer Sondenversorgung und respiratorischer Insuffizienz eine Therapie mit Nusinersen begonnen, nach der Zulassung erfolgte die Umstellung auf Onasemnogen-Abeparovec im Alter von 6



Monaten bei klinisch unverändertem Befund. Patient 2 erhält seit dem Alter von 3 Monaten eine Therapie mit Nusinersen. Darunter zeigte er zuletzt eine ordentliche Muskelkraft, das freie Sitzen wurde noch nicht erreicht, es besteht eine Schluckstörung, eine orale Ernährung ist nicht möglich, zudem erfolgt eine invasive Beatmung über ein Tracheostoma. Die ausführliche augenärztliche Untersuchung erbrachte abgesehen von den beschriebenen Augenbewegungen einen unauffälligen Befund, ebenso die Sonographie des ZNS bei Patient 1. Neurologisch zeigte sich das typische Bild der SMA mit generalisierte Muskelschwäche, jedoch kein Tremor der Hände oder sonstige Auffälligkeiten. Die Augenbewegungen sistierten bei Patient 1 nach einigen Monaten spontan, das Follow up des zweiten Kindes steht noch aus.

Diskussion: Typischerweise tritt ein Nystagmus bds. auf, bei Patient 1 sahen wir jedoch explizit eine monokuläre Symptomatik. Ein monokulärer Nystagmus ist sehr selten, ursächlich kann eine hochgradige Visusminderung des betroffenen Auges sein, die im vorliegenden Fall ausgeschlossen werden konnte. Hinweise für eine internukleäre Ophthalmoplegie, eine vestibuläre oder cerebelläre Problematik ergaben sich nicht. Bei Patienten und Patientinnen mit SMA Typ 2 und 3 wird häufig ein Tremor der Hände beschrieben, dieser kann bilateral aber auch asymmetrisch auftreten. Die Ursache des Tremors bei Patienten und Patientinnen mit SMA ist nicht abschließend geklärt, diskutiert wurde er in der Literatur sowohl als Ausdruck von Faszikulationen bei Denervierung als auch als Zeichen einer Reinnervation. Ein okulärer Tremor ist bisher bei Patienten und Patientinnen mit SMA nicht beschrieben worden. Der Tremor bei SMA persistiert üblicherweise über lange Zeit, so dass das Sistieren nach einigen Monaten ungewöhnlich wäre. Jedoch ist der Verlauf des Tremors unter medikamentöser Therapie bisher nicht dezidiert beobachtet worden.

Schlussfolgerungen: Durch die verschiedenen neuen Therapien ändert sich das klinische Bild der SMA Typ 1, durch das verlängerte Überleben können sich neue Symptome manifestieren. Das Auftreten rascher horizontale Augenbewegungen sollte weiter beobachtet werden, um letztlich die Genese und mögliche klinische Bedeutung besser einordnen zu können.

820

Klinische Präsentation und Verlauf der juvenilen Dermatomyositis aus der Kohorte eines neuromuskulären Zentrums

Mareike Rose¹, Adela Della-Marina¹, Andreas Roos¹, Andrea Gangfuß¹, Heike Kölbl¹, Borge Schmidt², Ulrike Schara-Schmidt¹

¹Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Kinderklinik I, Essen, Essen, Deutschland; ²Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die juvenile Dermatomyositis (JDM) ist eine seltene, chronisch - entzündliche autoimmune Systemerkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Sie wird zu den idiopathischen inflammatorischen Myopathien der Kindheit gezählt und macht dort mit 85 % der Fälle den größten Anteil aus.

Die klinischen Symptome können spezifisch sein, insbesondere bei den kutanen Manifestationen. So finden sich neben typischen pathognomonischen Hautausschlägen häufig Muskelschwäche und eine Creatinkinase-Erhöhung. Es ist weiterhin unklar, inwieweit bei einer Erstmanifestation der Erkrankung der weitere Verlauf und die Schwere vorausgesagt werden kann.

Ziele: Darstellung der retrospektiven sowie klinischen, laborchemischen und muskelbiopsischen Daten hinsichtlich des Verlaufes und der angewandten Therapie bei Patienten und Patientinnen mit JDM in einem neuromuskulären Zentrum.

Fragestellung: Wie ist die initiale klinische Präsentation der Kohorte? Welche DM-spezifische und -assoziierte Antikörper, MRT Muskelbefunde und Muskelbiopsiebefunde sind in der Kohorte zu finden und wie korrelieren diese mit initialen Symptomen, Krankheitsaktivität und dem Erkrankungsverlauf? Welche medikamentöse Therapie wurde angewendet und welche Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie sind in dieser Kohorte zu finden?

Methoden: Retrospektive Analyse der Kohorte aus dem neuromuskulären Zentrum mit Erfassung folgender Daten: u. a. (Erst-)Symptome, Zeitintervall bis zur Diagnosestellung, Laborparameter, Muskelbiopsiefunde, Muskel-MRT-Befunde und Therapieansprechen. Zudem wurden eine gezielte körperliche Untersuchung mit dem CMAS-Score und Myositis-Autoantikörper-Profil durchgeführt und korreliert.

Ergebnisse: In unserem Zentrum wurden 24 Patienten und Patientinnen (14 w/ 10 m) mit einer JDM behandelt. Erfasst wurde hierbei ein Diagnosezeitraum von 20 Jahren (1998 bis 2018).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren Patienten und Patientinnen im Durchschnitt 109,12 Monate alt (\pm 49,74 Monate): Kutane Manifestationen bestanden bei 21/24 Patienten und Patientinnen, primäre Muskelschwäche bei 22/24 Patienten und Patientinnen. Diese war bei Erstpräsentation bei 10 Patienten und Patientinnen mit leichter, bei 7 Patienten und Patientinnen mit moderater und bei 1 Patient mit schwerer Symptomatik. Die ersten Symptome manifestierten sich vorwiegend im Winter (33,3 %) und Frühjahr (37,5 %).

Die Dauer vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnose lag zwischen 3 Wochen und 55 Monate. Spezifische DM-Veränderungen in der Muskelbiopsie zeigten sich bei 23/24 Patienten und Patientinnen. Myositis-Antikörper waren bei 11/24 Patienten und Patientinnen positiv, davon 3x NXP2, 3x SRP, 1x Mi2, 1x PL7, 2x PmSCL100 und 1x Ro52. Zudem war bei 18/24 Patienten und Patientinnen die Creatinkinase initial erhöht.

22 Patienten und Patientinnen erhielten eine Hochdosis-Steroidtherapie und Methotrexat (MTX), 7 Patienten und Patientinnen Immunglobuline und MTX (6x ergänzend, 1x ausschließl.). Weitere Immunsuppressiva wurden bei 7 Patienten und Patientinnen eingesetzt, darunter Ciclosporin A (5), Azathioprin (3), Mycophenolat mofetil (2), Rituximab (2) und je einmalig Cyclophosphamid und Tacrolimus. Die Therapiedauer ist mit einem Zeitraum von 23 bis 153 Monaten variabel. Komplikationen traten im Verlauf bei 14 Patienten und Patientinnen auf, diese beinhalteten: Rollstuhlpflichtigkeit (2), bulbäre Symptome (5), Kontrakturen (11), Hautulzerationen (2), Kalzinosen (3) und eine GI-Trakt-Beteiligung (1).

Schlussfolgerungen: Die Patienten und Patientinnen präsentierten sich vorwiegend mit der Kombination aus Muskelschwäche und kutanen Symptomen. Bei nur 45 % der Patienten und Patientinnen waren DM-assoziierte Antikörper positiv, sodass die Diagnosesicherung weiterhin durch die Kombination aus dem Muskelbiopsie- und MRT-Befund gestellt werden konnte. Es ist eine Häufung der ersten Symptome im Winter und Frühjahr festzustellen. Der Verlauf der Erkrankung konnte in Abhängigkeit der Schwere der ersten klinischen Manifestation nicht alleine abgeschätzt werden. Dieser scheint von mehreren Parametern (Antikörper-Status, Zeitpunkt des Therapiebeginns und deren Intensität) abhängig zu sein.

834

Respiratory muscle ultrasound: Paediatric case examples

Hanna Küpper¹, Veronka Horber¹, Nadja Kaiser¹

¹Universitätskinderklinik Tübingen, Neuropädiatrische Abteilung, Tübingen, Deutschland

Background: Respiratory ventilatory dysfunction is a common feature of many neuromuscular diseases. Its attentive monitoring is of vital importance, also for the evaluation of new treatment strategies, e.g. gene modifying therapies. Conventional diagnostic measures (lung function tests, sleeping studies) are time-consuming and cooperation-dependent. Ultrasound, on the other hand, is easily applicable also in children. Previous studies have shown that ultrasound-depicted dysfunction of the diaphragm as well as extra-diaphragmatic respiratory muscles is an early marker of respiratory compromise.

Methods: In 10 paediatric neuromuscular patients, diaphragm thickness (from the pleural to the peritoneal line) was measured by placing the ultrasound probe over the apposition zone of the diaphragm in the anterior axillary line. A thickening ratio (end-inspiratory/end-expiratory thickness) and thickening fraction (end-inspiratory– end-expiratory thickness)/end-expiratory thickness \times 100 %) were calculated.



In some patients, M-mode ultrasound was used to assess diaphragmatic excursion. B-mode images were acquired for the intercostal, rectus abdominal, external/internal oblique and transverse abdominal muscle. Uniform imaging settings were kept for all examinations (Canon Aplio a, linear array transducer, peak frequency at 18 MHz, perpendicular transducer position). A mean greyscale value was calculated (ImageJ, NIH, Bethesda) for selected muscles.

Results: The proportion of patients with significant clinical respiratory impairment (n=4: 5year old patient with combined CMT4c/nemaline myopathy with severe respiratory insufficiency (pCO₂ 56mmHg) and continuous invasive ventilation; 3year and 9year old patient with SMA1/2 and nocturnal non-invasive ventilation (pCO₂ 58mmHg); 9year old patient with myofibrillary myopathy-9 and nocturnal non-invasive ventilation (pCO₂ 51mmHg)) showed a diaphragmatic thickening ratio of 1.25-1.42, a thickening fraction of 25-41,7 % and diaphragmatic excursion of 1-1,4cm while muscle echogenicity was increased in the intercostal (mean greyscale 33,1-41,3), rectus abdominis (mean greyscale 20,8-47,9), oblique abdominis (5-65,8) muscles.

All patients with normal clinical respiratory parameters (n=3: 2 newborns with presymptomatic SMA 1/2; 1 infant with presymptomatic DMD) showed a diaphragmatic thickening ratio of 1.76-2.11, a thickening fraction of 76-111 % and diaphragmatic excursion of 1,9cm while muscle echogenicity appeared normal in the intercostal (mean greyscale 10,1-13,4), rectus abdominis (mean greyscale 6,1-7,3), oblique abdominis (12,3-12,6) muscles.

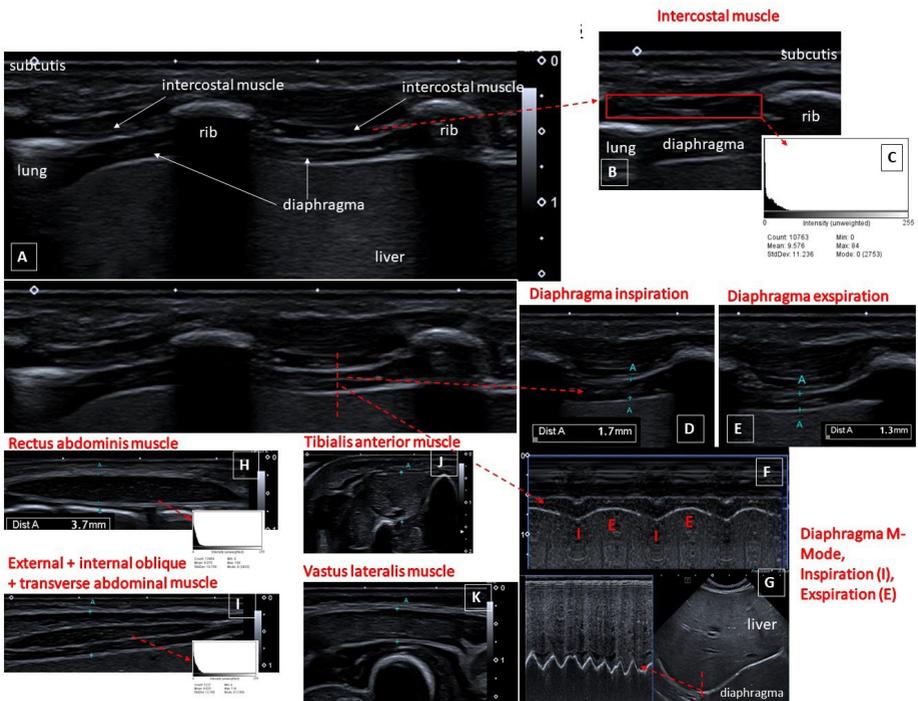


Figure 1. SMA type 1-2, aged 21 days, presymptomatic diagnosis.

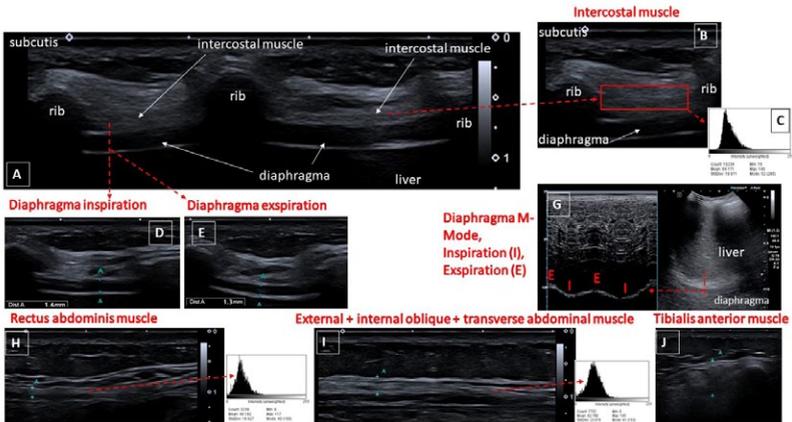


Figure 2a. SMA type 1, aged 9 years, nocturnal ventilation.



Figure 2b. Nemaline myopathy/CMT4c, aged 5 years, continuous invasive ventilation.

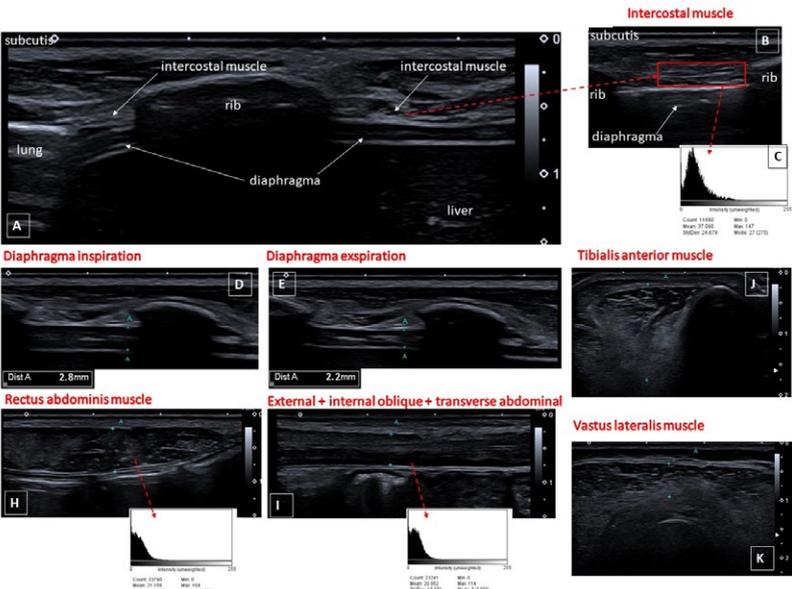


Figure 3. Myofibrillar myopathy-9 with early respiratory failure, aged 9, nocturnal ventilation.



Conclusion: We hereby demonstrate the usefulness and feasibility of differentiated diaphragm and respiratory muscle ultrasound in paediatric neuromuscular patients, as an adjunctive tool for respiratory monitoring. For further analysis, subsequent evaluation in a bigger sample size is needed.

Annotation: Ultrasound images of the **diaphragm** in its thoracic apposition zone (A), measured at inspiration (D) and expiration (E), and, as **non-diaphragmatic respiratory muscles**, of the intercostal (B), rectus abdominis (H) and external/internal oblique/transverse abdominal muscle (I) as well as their according **greyscale analyses** (C) in a newborn with presymptomatic SMA1-2 (Figure 1), in a 9 year old girl with SMA1 (Figure 2a), a 5 year old boy with combined CMT4c/Nemaline myopathy (Figure 2b) and a 9 year old boy with myofibrillar myopathy-9 (Figure 3)

References:

1. Respiratory muscle imaging by ultrasound and MRI in neuromuscular disorders; van Doorn JLM et al. EurRespirJ 2021
2. Affection of Respiratory Muscles in ALS and SMA, Hermann et al., ClinicalMedicine, 2021

868

Ungewöhnliche Differentialdiagnose einer zunehmenden Belastungsintoleranz und Schwäche

Burkhard Stüve^{1,2}, Heike Kölbl¹, Gangfuß Andrea¹, Della Marina Adela¹, Ulrike Schara-Schmidt¹, Cordula Kiewert³

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde I, Sozialpädiatrisches Zentrum, Essen, Deutschland; ²DRK Kinderklinik Siegen, Neuropädiatrie, Siegen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Endokrinologie, Essen, Deutschland

Es wird ein 16-jähriger zuvor gesunder Jugendlicher (mit Fotos und Video) nach ausführlicher auswärtiger Abklärung zum Ausschluss einer neuromuskulären Erkrankung vorgestellt.

Innerhalb des letzten Jahres in zeitlichem Zusammenhang mit einer EBV-Infektion erhebliche Gewichtsabnahme, zunehmende Belastungsintoleranz und Schwäche.

MR-tomographisch fallen massive Markraumveränderungen der langen Röhrenknochen auf, neben einer Glutensensitiven Enteropathie besteht eine milde Panzytopenie. Trotz intensiver Diagnostik und Einbeziehung weiterer Subdisziplinen (Hämatookologie, Immunologie, Endokrinologie) gelingt zunächst keine Diagnosestellung. Diese ergibt sich schließlich aus dem Verhalten des Jugendlichen sowie eines banalen Parameters und wirft Fragen über den diagnostischen Weg auf.

Positiver Effekt auf Myotonie und Stimmungslage bei einer 17jährigen Patientin mit genetischer Neuromyotonie mit axonaler Schädigung durch Lamotrigin

Cornelia Köhler¹, Sabine Hoffjan², Charlotte Thiels¹, Thomas Lücke¹

¹Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Bochum, Deutschland; ²Humangenetik Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Mutationen im HINT1-Gen sind ursächlich für die Neuromyotonie mit axonaler Schädigung bei autosomal rezessivem Erbgang. Die Funktionsstörung der spannungsabhängigen K⁺-Kanäle im Rahmen der axonalen Neuropathie führen zu einer Hyperexzitabilität mit der Klinik einer Myotonie. Na⁺-Kanalblocker werden in der Literatur als symptomatisch wirksam diskutiert.

Fallbericht: Eine inzwischen 17jährige Patientin zeigte seit dem Kleinkindalter eine distale Schwäche und Verschmächigung der unteren Extremität. 11-jährig waren die Achillessehnen-Reflexe nicht auslösbar und es hatte sich ein Spitzklumpfuß beidseits entwickelt. Bei pathologischer motorischer Neurografie und MR-tomografisch distalen symmetrisch reikulär-lipomatösen Muskelveränderungen im Bereich der unteren Extremität wurde ursächlich schließlich genetisch eine Neuromyotonie mit axonaler Schädigung mit homozygoter Mutation im HINT1-Gen nachgewiesen.

Mit 16 Jahren entwickelte sie erhebliche myotone Beschwerden in den Händen mit Steifigkeit und Verkrampfung nach motorischer Aktivität. Die Behandlung mit Lamotrigin führte zum vollständigen klinischen Sistieren der Symptome. Ein positiver Nebeneffekt war zudem die stimmungsstabilisierende Wirkung des Lamotrigin bei latent depressiver Stimmungslage mit Antriebslosigkeit und Leistungsknick.

Diskussion: Bei der Neuromyotonie mit axonaler Schädigung ist in der Literatur die symptomatische Anwendung von Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin beschrieben. Der Hyperexzitabilität der Nerven u. a. durch die Funktionsstörung der spannungsabhängigen K⁺-Kanäle im Rahmen der axonalen Schädigung wird mittels Na⁺-Kanalblocker entgegengewirkt.

Schlussfolgerungen: Aufgrund der guten Verträglichkeit und der stimmungsstabilisierenden Wirkung ist Lamotrigin insbesondere bei Adoleszenten mit psychischen Problemen im Rahmen der Krankheitsverarbeitung und Persönlichkeitsentwicklung zur symptomatischen Behandlung der Myotonie im Rahmen des Krankheitsbildes einer Neuromyotonie mit axonaler Schädigung gut geeignet.



896

Lebensqualität und Langzeitprognose bei infantilem Morbus Pompe – Daten einer deutschsprachigen Kohorte im Schulalter

Charlotte Pfrimmer¹, Ralf A. Husain², Martina Huemer³, Martin Smitka⁴, Nicole Muschol⁵, Julia B. Hennermann⁶, Andreas Hahn¹

¹UKGM Standort Gießen, Abteilung Kinderneurologie und Epileptologie, Gießen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Neuropädiatrie, Jena, Deutschland; ³Landeskrankenhaus Bregenz, Kinder- und Jugendheilkunde, Bregenz, Österreich;

⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Abteilung Neuropädiatrie, Dresden, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Mainz, Villa Metabolica, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Morbus Pompe ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte metabolische Myopathie aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Ursächlich ist ein Mangel des lysosomalen Enzyms α -1,4-Glucosidase. Seit 2006 steht eine Enzyersatztherapie (EET) mit rekombinanter humaner α -Glucosidase (rh-GAA, Alglucosidase alfa) zur Verfügung. Durch das verlängerte Überleben ist ein neuer Phänotyp bei Patienten und Patientinnen mit infantiler Form des M. Pompe (IOPD) sichtbar geworden, doch gibt es bisher kaum Daten zum Langzeit-Outcome dieser Patientengruppe.

Fragestellung: Welche Probleme haben Kinder mit IOPD, die das Schulalter erreicht haben? Welche motorischen Fähigkeiten konnten sie erlernen? Wie ist der respiratorische, motorische, bulbäre, kardiale und kognitive Status langzeitüberlebender Kinder? Wie ist die Lebensqualität?

Methoden: Einschlusskriterien waren eine enzymatisch oder molekulargenetisch gesicherte Diagnose mit hypertropher Kardiomyopathie, Auftreten klinischer Symptome bis zum Alter von 6 Monaten und ein Alter von mindestens 7 Jahren bei Studieneinschluss. Alle Patienten wurden im Rahmen von Verlaufskontrollen in ihrem Zentrum durch einen der Autoren nachuntersucht. Mit Hilfe eines selbstkonzipierten Fragebogens wurde die kardiale Funktion, der Beatmungsstatus, die Nahrungsaufnahme und die Hörfunktion erhoben. Ein Gespräch wurde auf Video aufgezeichnet, um die Artikulation zu klassifizieren. Darüber hinaus wurde der beste erreichte motorische Status bewertet. Genotyp und CRIM-Status, Antikörpertiter, Daten zur verabreichten Enzymdosis und aufgetretene Komplikationen im Zusammenhang mit der Erkrankung oder der EET wurden erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels Short-Form36-Health Survey (SF-36) ermittelt. Der motorische Status wurde anhand des Quick Motor Function Test, 6-Minuten Gehstest und 9-Hole Peg Test erhoben. Zur Bestimmung des Intelligenzquotienten wurde der Culture Fair Intelligence Test (CFT) verwendet.

Ergebnisse: Es wurden 15 deutschsprachige Patienten und Patientinnen im Alter von 7,0 – 19,5 (Median 9,1) Jahren untersucht. Bei einem Patienten lag (6,7 %) eine hypertrophe Kardiomyopathie vor, 6 Patienten und Patientinnen (40 %) hatten Herzrhythmusstörungen und 7 (46,7 %) mussten beatmet werden. Sieben Kinder (46,7 %) hatten laufen gelernt und 5 (33,3 %) waren bei letzter Untersuchung noch gehfähig. Sechs Patienten und Patientinnen (40 %) saßen ohne Unterstützung und die restlichen 4 waren tetraplegisch. Die IQ-Werte von 5 Kindern und Jugendlichen (45,5 %) lagen im Bereich normaler bis grenzwertiger Intelligenz (IQ 117 – 81), während 6 Patienten und Patientinnen (54,5 %) Werte im Bereich vermindelter Intelligenz (IQ < 70) erreichten. Ein Patient brach den Test wegen Erschöpfung ab und mit 3 der tetraplegischen Kinder konnte aufgrund zu stark eingeschränkter Kommunikationsfähigkeiten keine standardisierte Intelligenztestung durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen: Diese Daten zeigen, dass Langzeitüberlebende mit IOPD, die vor 2016 mit der EET begonnen haben, erhebliche motorische, kardiale, respiratorische und kognitive Defizite aufweisen. Solche Daten können als Vergleichsgrundlage für die Bewertung neuerer Behandlungsstrategien, wie z. B. erhöhte Enzymdosis, Immunmodulation, verbesserte Enzympräparate und Neugeborenencreening, dienen.

Mechanographische Analyse des Treppensteigens – Explorative Daten von Patienten mit Duchenne und Becker Muskeldystrophie

David Schorling¹, Astrid Pechmann¹, Rainer Rawer², Imke Kuhlmann¹, Cornelia K. Müller¹, Janbernd Kirschner¹

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Deutschland; ²Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Deutschland

Hintergrund: Zunehmende Schwierigkeiten beim Treppensteigen als Ausdruck einer proximalen Muskelschwäche sind ein häufiges Frühsymptom bei Patienten und Patientinnen mit Duchenne (DMD) oder Becker (BMD) Muskeldystrophie. Der 4 stair climb test (4SC) ist ein zeitgemessener timed function test (TFT), bei dem die Zeit gemessen wird, die benötigt wird um 4 Stufen zu überwinden. Mit der relativ neuen Methode der Mechanographie können komplexe Bewegungssequenzen auch physikalisch genau gemessen werden.

Ziele: Physikalisch exakte Evaluation der Bewegungsabfolge des Hinauf- und Herabsteigens von 4 standardisierten Treppenstufen.

Methoden: Mittels einer Sonderanfertigung eines Leonardo-Stair-Mechanographen wurden Kraft-, Leistungs- und Geschwindigkeitsdaten beim Hinauf- und Herabsteigen von 4 Treppenstufen bei Patienten und Patientinnen mit Dystrophinopathie erhoben. Die Ergebnisse wurden mit Routinemesswerten von manueller Muskelkraft-Messung und Ergebnissen etablierter TFTs korreliert und mit Referenzdaten gesunder Kinder- und Jugendlichen verglichen. Zudem wurde ebenfalls mechanographisch der Chair-Rising-Test (CRT) durchgeführt und myometrisch die Kraft beim Faustschluss gemessen.

Ergebnisse: Es wurden 53 mechanographische Untersuchungen bei insgesamt 34 Patienten und Patientinnen mit Dystrophinopathie durchgeführt (DMD = 25; BMD = 9). Wiederholte Messungen wurden bei 14 Patienten und Patientinnen durchgeführt (durchschnittlich 2,4 Vorstellungen).

Von Dystrophinopathie-Patienten und Patientinnen wurde signifikant mehr Muskelkraft beim Treppensteigen aufgewendet, die erhobenen Messwerte der durchschnittlichen Leistung (bezogen auf das Körpergewicht) waren jedoch über alle Altersgruppen der DMD-Kohorte signifikant niedriger als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Es zeigte sich zudem ein Abfall der Force Efficiency mit zunehmendem Alter. Dies war Treppe-Herabsteigen noch ausgeprägter als beim Emporsteigen.

Schlussfolgerungen: Wir präsentieren erste mechanographische Daten zum 4SC bei Patienten und Patientinnen mit Dystrophinopathien. Diese Methode scheint vielversprechend, da eine hoch-relevante Alltagsaktivität physikalisch genau und damit objektivierbar vermessen werden kann. Eine Nutzung im longitudinalen Verlauf in Routine und klinischen Studien als Outcome Parameter scheint sinnvoll.



919

Dystrophinopathie bei einseitig verschobener X-Inaktivierung

Cornelia K. Müller¹, David C. Schorling¹, Simone Rost², Ann-Kathrin Zaum², Janbernd Kirschner¹, Astrid Pechmann¹
¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Deutschland; ²Universität Würzburg, Humangenetik, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Patientinnen mit Mutationen im Dystrophin-Gen, sogenannte Anlageträgerinnen, zeigen ein heterogenes Krankheitsbild von asymptomatischen Verläufen bis zur Entwicklung einer Muskelschwäche unterschiedlichen Ausmaßes und/oder kardialer Beteiligung. In der Literatur ist beschrieben, dass etwa 7,3 % - 16,7 % der Anlageträgerinnen für eine Duchenne Muskeldystrophie (DMD) und 0 % - 13,3 % der Anlageträgerinnen für eine Becker Muskeldystrophie (BMD), Symptome im Sinne einer Muskelschwäche oder Kardiomyopathie zeigen.

Die heterogene klinische Präsentation wird unter anderem auf ein ungleiches X-Inaktivierungsverhältnis zurückgeführt. Wir berichten hier von einer Patientin mit symptomatischer Dystrophinopathie aufgrund einer Translokation mit einseitig verschobener X-Inaktivierung.

Fallbericht: Die weibliche Patientin zeigte nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt die ersten Symptome mit muskulärer Hypotonie, motorischer Entwicklungsverzögerung und Gedeihstörung im 6. Lebensmonat. Im weiteren Verlauf erlernte sie das freie Laufen im 20. Lebensmonat und das Treppensteigen im 24. Lebensmonat, zeigte hier jedoch lange ein unsicheres Gangbild mit häufigem Stolpern.

In der klinischen Untersuchung ließ sich im weiteren Verlauf eine charakteristische progrediente, proximal betonte Muskelschwäche nachweisen. Die heute 14-jährige Patientin zeigt mittlerweile eine deutlich eingeschränkte Gehfähigkeit mit einer freien Gehstrecke von ca. 100 m. Kardialer Normalbefund. Kognition unauffällig.

Methoden: Bestimmung der Kreatinkinase im Serum, Muskelbiopsie mit Routine-Färbungen, Immunhistochemie und Quantifizierung durch Western-Blot. Exom- und Genomsequenzierung, X-Inaktivierungsanalytik und Chromosomenanalyse.

Ergebnisse: Laborchemisch wiederholter Nachweis einer deutlichen Erhöhung der Kreatinkinase von 7.000-12.000 U/l, bereits im 6. Lebensmonat. In der durchgeführten Muskelbiopsie zeigte sich ein dystrophes Bild mit Fasernekrosen und Bindegewebsvermehrung mit abgeschwächter Reaktion auf drei verschiedene Dystrophin-Antikörper an der Mehrzahl der Muskelfasern. In der Westernblotanalyse zeigte sich im Vergleich zu normalen Kontrollen eine deutlich abgeschwächte Reaktion für Dystrophin von normaler Proteingröße. In der initialen Exomsequenzierung zeigte sich lediglich eine unklare, heterozygote Sequenzvariante im DMD-Gen.

Erst in der Gesamtgenom-Sequenzierung zeigte sich eine Translokation zwischen Chromosom Xp und 19q mit einem Bruchpunkt im Intron 7 des DMD Gens. Zusätzlich konnte eine fast vollständig verschobene X-Inaktivierung nachgewiesen werden, sodass kaum funktionelles Dystrophin-Protein gebildet werden kann.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend besteht bei der Patientin eine Dystrophinopathie aufgrund einer Translokation mit intronischem Bruchpunkt innerhalb des DMD-Gens in Kombination mit einseitiger X-Inaktivierung. Bei der Diagnostik von neuromuskulären Erkrankungen und insbesondere bei der Diagnostik von Dystrophinopathien hat der Stellenwert der Muskelbiopsie in den letzten Jahren stetig an Bedeutung verloren, wohingegen die Einzelgenanalyse in der Zwischenzeit als Goldstandard gilt.

Diese erfasst jedoch keine strukturellen Chromosomenaberrationen, die jedoch dennoch zum funktionellen Ausfalls des Dystrophin-Gens – wie bei dieser Patientin – führen können. Bei bestehendem klinischem Verdacht und unauffälligen Befund der Einzelgenanalyse sollten eine Muskelbiopsie sowie eine Gesamtgenom-Analyse erwogen werden.

Deutlicher Therapieeffekt mit Salbutamol p.o. bei einem Säugling mit CHRN1-assoziiertem kongenitalem myasthenem Syndrom

Sara-Maria Simon¹, Matthias Eckenweiler¹, Janbernd Kirschner¹, Hanns Lochmüller¹, Astrid Pechmann¹
¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Kongenitale myasthene Syndrome (CMS) sind seltene, angeborene Störungen der neuromuskulären Signalübertragung. Diese beruhen nicht auf autoimmunen, sondern auf genetischen Störungen der Erregungsübertragung. Aktuell sind mindestens 35 verschiedene Gene im Zusammenhang mit CMS beschrieben. Verlauf und Schweregrad der Erkrankung können sehr variabel sein. Betroffene Säuglinge präsentieren sich häufig mit einem ‚floppy-infant‘-Syndrom aufgrund der bestehenden Muskelschwäche mit bulbärer und respiratorischer Beteiligung.

Im Gegensatz zur autoimmunologisch ausgelösten Myasthenia gravis können keine Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor oder die Muskel-spezifische Kinase nachgewiesen werden. Bei CMS können verschiedene Medikamente eingesetzt werden, um die Symptome positiv zu beeinflussen. So sind in der Literatur in kleinen Fallserien effektive Therapien u. a. mit Pyridostigmin, Ephedrin und Salbutamol beschrieben.

Fallbericht: Wir berichten über einen Säugling mit einem kongenitalen myasthenen Syndrom mit Nachweis von zwei bislang nicht beschriebenen Varianten im *CHRN1* Gen. Der Junge präsentierte sich als Neugeborenes mit einer muskulären Hypotonie mit Beteiligung der Augenmuskulatur (Ptosis), einer Laryngomalazie und einer Trinkschwäche mit Dysphagie.

Aufgrund einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz wurden im Alter von 2 Lebensmonaten ein Tracheostoma zur nächtlichen Heimbeatmung und eine PEG-Sonde zur Unterstützung der Ernährung angelegt. Elektrophysiologisch zeigte sich in der repetitiven Stimulation des N. accessorius ein pathologisches Dekrement von max. 27 %. Durch die Trio-Exom-Sequenzierung konnten letztendlich zwei, sehr seltene compound-heterozygote Varianten im *CHRN1* Gen detektiert werden.

Das *CHRN1* Gen kodiert für die $\beta 1$ -Untereinheit des Acetylcholinrezeptors. Varianten im *CHRN1* Gen führen zu einer postsynaptischen Störung der Signalübertragung an der motorischen Endplatte. Unter einem Therapieversuch mit Pyridostigmin (max. Dosis mit 8mg/kgKG/d) zeigte sich kein eindeutiges Therapieansprechen (CHOP INTEND vor Therapie 47/64). Ein anschließender Therapieversuch mit Salbutamol in einschleichender Dosierung (Zieldosis 0,2 mg/kgKG/d) führte dann zu sehr erfreulichen Entwicklungsfortschritten. So zeigte der Patient bereits nach 4 Wochen eine zunehmende Kopfkontrolle, Bewegungen aller Extremitäten gegen die Schwerkraft und das selbstständige Drehen auf die Seite (CHOP INTEND unter Therapie 60/64).

Ein Auslassversuch auf Wunsch der Eltern führte bereits im kurzfristigen Verlauf zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung (CHOP INTEND 50/64). Nach Wiederaufnahme der Therapie zeigt der Patient nun im Alter von 14 Monaten ein selbstständiges Drehen mit Fortbewegung im Raum, eine gute Kopfkontrolle im passiven Sitz eine zunehmende Gewichtsübernahme im gehaltenen Stehen, sowie eine deutlich reduzierte Ermüdbarkeit (CHOP INTEND 60/64) bei jedoch weiterhin bestehender Notwendigkeit einer nächtlichen Heimbeatmung sowie Ernährung über die PEG-Sonde.

Schlussfolgerungen: Anhand unseres Falles kann durch die Gabe von Salbutamol p. o. ein deutlicher therapeutischer Effekt auf die motorische Entwicklung bei einem Säugling mit einem kongenitalen myasthenen Syndrom mit Rezeptordefizienz (*CHRN1*) gezeigt werden. Aufgrund der Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie sind die frühzeitige Diagnose und Behandlung der CMS für betroffene Säuglinge von entscheidender Bedeutung.



959

Small-Fiber-Neuropathy - Reference values of small nerve fiber density in children and association with neurodevelopmental disorders

Luisa Averdunk¹, Alija Music¹, Istvan Katona², Annette Horn¹, Lynn Eitner³, Thomas Lücke³, Georga Ortner¹, Michael Friedt¹, Christiane Staude⁴, Bettina Westhoff⁵, Ertan Mayatepek¹, Joachim Weis², Felix Distelmaier¹

¹Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Deutschland; ³Department of Neuropediatrics, University Children's Hospital, Ruhr University, Bochum, Deutschland; ⁴Department of Surgery (A), Medical Faculty of Heinrich Heine, University Hospital Düsseldorf, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Medical Faculty, Department of Orthopaedics and Trauma Surgery, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Background: Small-Fiber-Neuropathy describes the degeneration of mildly or unmyelinated nerve fibers and causes neuropathic pain and autonomic dysfunction. Gold standard for the diagnosis is a small skin punch biopsy from the lower leg and the histological quantification of the intraepidermal nerve fiber density (IENFD). In children, the normal IENFD has not been systematically assessed and normal reference values are needed. In Parkinson's disease, the neurodegeneration also affects the peripheral nerves and SFN is present already in the early stages. Whether neurodevelopmental disorders (NDDs) in childhood are likewise associated with SFN is largely unknown. The IENFD is age-dependent and declines with age.

Aims: In this study, we are establishing the reference values for the physiological IENFD in children from 0-18 years. Moreover, we are investigating if children with NDDs have a reduced IENFD and if SFN is a clinically relevant cause of pain and autonomic dysfunction.

Methods: Control skin biopsies from children without a chronic underlying disease are drawn from surgical crop margins during elective orthopedic surgery of the lower leg ($n=40$). Skin punch biopsies from children with acquired ($n=40$) or genetic NDD ($n=40$) are drawn in the setting of elective interventions during sedation or after local anesthesia. IENFD is quantified by immunohistochemistry and compared between the control and NDD group.

Results: From 01/2022 – 04/2022 we have analyzed $N=35$ samples (control $N=10$, acquired-NDD $N=17$; genetic-NDD $N=8$). In control children (2 to 16 years), the overall median IENFD was 13.5/mm corresponding to the IENFD of healthy young adult women (20-30 years; Lauria *et al*, J Peripher Nerv Syst, 2010.). The median IENFD was found to be significantly higher in children <5 years (22.0/mm) compared to children > 5 years (9.75/mm).

In contrast to adults, our preliminary data show no sex-specific difference in the IENFD. The IENFD in patients with acquired cerebral palsy due to either perinatal asphyxia or encephalitis was in the range of control children (median 15.1/mm). In contrast, the IENFD in patients with a genetic cause of NDDs was significantly reduced (median 6.2/mm; $p=0.002$).

Conclusion: The age-dependent reference values will help in the diagnosis of SFN in patients with NDDs, but also with other diseases such as pain disorders and diabetes mellitus. There is a severely reduced nerve density in children with genetic disorders when compared to acquired NDDs. Accordingly, SFN might serve as a biomarker to differentiate between genetic and acquired NDDs. SFN might be an under-recognized cause of neuropathic pain in children with NDDs and diagnosing SFN might guide symptomatic treatment with e.g. gabapentin or pregabalin. We are currently in the recruiting phase and expect to have analyzed at least $n=80$ samples by September 2022.

176

Pränatalberatung bei seltenen ZNS-Fehlbildungen – eine Herausforderung für die Neuropädiatrie

Vera Raile¹, Stephan Menz¹, Cornelia Potratz¹, Anna Tietze², Angela Maria Kaindl^{1,3}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, SPZ Abt. Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Neuroradiologie, 13353, Deutschland; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die pränatale Diagnose einer ZNS-Fehlbildung führt zu einer akuten Lebenskrise werdender Eltern. Die Neuropädiatrie ist spätestens seit der Novellierung des Schwangerschaftskonfliktgesetzes von 2010 in der Pflicht, die Eltern möglichst kompetent bezüglich des postnatalen neurologischen Outcomes zu beraten und zu befähigen, über das Leben ihres ungeborenen Kindes zu entscheiden. Insbesondere bei seltenen und sehr seltenen neurologischen ZNS-Fehlbildungen fehlen sowohl die individuellen Erfahrungen als auch systematisch aufbereitete Daten.

Ziel: Hierzu stellen wir eigene Daten erfolgter Pränatalberatungen und langzeitbetreuter, geborener Kinder mit häufigen und seltenen ZNS-Fehlbildungen vor. Diese single-Center-Erfahrung legte die Basis für die Charité-interne SOP „Pränatalberatung-SPZ“ mit dem Ziel einer einfühlbaren, professionellen und ergebnisoffenen Beratung.

Methode: Retrospektive Analyse unserer Pränatalberatungen der letzten 5 Jahre hinsichtlich pränataler Diagnosen und Schwangerschaftsverlauf, sowie Erfassung postnataler Daten wie genetischer Diagnostik, postnataler MRT-Diagnostik und entwicklungsneurologische Langzeit-Daten (neuropädiatrische Untersuchung, Bayley-Scales of Infant Development mit 2 Jahren, kognitive Diagnostik mit 5 Jahren). Erarbeitung einer Charité-internen SOP auf Basis eines interdisziplinären Entwicklungsprozesses.

Ergebnisse: In unserem SPZ fanden in den letzten 5 Jahren 89 Pränatalberatungen bei ZNS-Fehlbildungen statt. In 51/89 (57 %) Pränatalbefunden wurden Pathologien des Corpus callosum beschrieben, wovon es sich in 46/51 (90 %) pränatal um eine isolierte Agenesie Corpus Callosum handelte. Ein Großteil dieser Kinder wird in unserem SPZ betreut und systematisch nachuntersucht (siehe auch Raile et al 2020). In 9/89 (10 %) der Beratungen handelte es sich um eine komplexe ZNS-Fehlbildung, wobei mind. 6 dieser Schwangerschaften durch einen Spätabort beendet wurden. Beratungen bei pränatalem Hydrocephalus fanden in 9/89 (10 %) statt, teilweise assoziiert mit anderen Fehlbildungen. Da viele Beratungen bei pränatalem Hydrocephalus durch unsere pädiatrischen Neurochirurgen erfolgen, gehen wir von einer Unterrepräsentation dieser Diagnose in unserem Patientenkollektiv aus.

Seltene Diagnosen (< 10 %) waren:

- i. Pathologien des Cerebellums (Kleinhirn-/Vermishypoplasie, Dandy-Walker-Malformation, Zysten),
- ii. Verdacht auf eine Gyrierungsstörung,
- iii. Agenesie Septum pellucidum,
- iiii. isolierte Ventrikulomegalie,
- iiiii. Mikrocephalie.

Insbesondere bei sehr frühem fetalem MRT wurde die radiologische Verdachtsdiagnose aufgrund der Unreife des fetalen Gehirns sehr vage formuliert. Fünf Kinder mit einer Agenesie Corpus Callosum mit assoziierten ZNS-Fehlbildungen (Polymikrogryrie, Zyste, Rhombenzephalie, Heterotopien) zeigen positive Entwicklungsverläufe mit maximal geringgradigen, neurologischen Auffälligkeiten. Dies unterstreicht exemplarisch die ethische Komplexität einer Pränatalberatung basierend auf einer Bildgebung des unreifen Gehirns.



Die Struktur der Gesprächsführung in unseren Pränatalberatungen orientiert sich am SPIKES-Modell und wurde in einer SOP an die Besonderheiten einer Pränatalberatung adaptiert.

Schlussfolgerung: Die neuropädiatrische Pränatalberatung bei ZNS-Fehlbildungen bleibt in vielerlei Hinsicht eine Herausforderung: geringe Datenlage bei seltenen Diagnosen, unsichere pränatale Diagnostik aufgrund der Unreife des fetalen Gehirns, große Bandbreite von möglichen Behinderungen. Die psychosoziale Belastung der werdenden Eltern ist extrem und erfordert eine professionelle, einfühlsame Gesprächsführung.

Clinical Outcome of Children with Corpus Callosum Agenesis. *Pediatr Neurol.* 2020 Nov;112:47-52. Raile V, Herz NA, Promnitz G, Schneider J, Tietze A, Kaindl AM.

272

Subduralhämatome bei Glutarazidurie Typ 1: erhöhtes Risiko bei biochemischen Hochausscheidern trotz Neugeborenencreening

Nikolas Boy¹, Alexander Mohr², Sven F. Garbade¹, Peter Freisinger³, Jana Heringer-Seifert¹, Angelika Seitz², Stefan Kölker¹, Inga Harting²

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Heidelberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland; ³Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Reutlingen, Reutlingen, Deutschland

Hintergrund: Bei der Glutarazidurie Typ 1 (GA1), einer seltenen neurometabolischen Erkrankung des Lysinstoffwechsels aufgrund einer angeborenen Defizienz der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase, akkumulieren die neurotoxischen Metabolite Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure im Körper und verursachen bei den meisten unbehandelten Patienten innerhalb der ersten drei Lebensjahre eine striatale Schädigung, die sich akut oder schleichend manifestieren kann. Abhängig von der residualen Enzymaktivität und der hierzu indirekt proportionalen Glutarsäurekonzentration im Urin werden biochemische Hoch- und Niedrigausscheider unterschieden. Die Häufigkeit von Subduralhämatomen (SDH) wird in der Literatur auf bis zu 30 % der symptomatischen Patienten beziffert.

Eine kürzlich publizierte retrospektive Studie ermittelte eine deutlich geringere Häufigkeit (4 %) und zudem keine SDH bei Patienten aus dem Neugeborenencreening (NGS).

Ziele: Untersuchung der Lokalisation, Häufigkeit, Altersverteilung, klinischer Symptomatik, MRT-Veränderungen und potenziellen Risikofaktoren eines SDH bei Individuen mit GA1.

Methoden: Analyse von MRT-, klinischen und laborchemischen Parametern in einer Kohorte von GA1-Patienten und Patientinnen (n=38 NGS-Kohorte mit anschließender prospektiver Verlaufsbeobachtung, n=27 gezielte Diagnostik nach Auftreten von neurologischen Symptomen und n=4 High Risk Screening in Familien mit bekannten Index-patienten und -Patientinnen).

Ergebnisse: Wir untersuchten 168 MRT-Untersuchungen von 69 GA1-Patienten und -Patientinnen (54 Hoch- und 15 Niedrigausscheider; medianes Alter bei MRT 3,2 Jahre; Spannweite 9 Tage – 73,8 Jahre). Ein SDH zeigte sich bei acht Hochausscheidern (NGS: n=6; gezielte Diagnostik: n=2), die im Alter zwischen 5,8 und 24,4 Monaten im MRT untersucht wurden.

Während zwei dieser Patienten und Patientinnen ein raumforderndes SDH mit neurochirurgischer Intervention nach leichtgradigem Schädel-Hirn-Trauma entwickelten, zeigte sich bei den anderen sechs Patienten und Patientinnen ohne Trauma das SDH als inzidenteller, asymptomatischer, zumeist (5/6) unilateraler Befund, mit spontaner Rückbildung bei vier Patienten und Patientinnen im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen.

Die Häufigkeit von SDH in der Gruppe ohne Traumaereignis (n=36, NBS: n=25, 27/9 Hoch-/Niedrigausscheider), untersucht im Alter von 3-30 Monaten, betrug 16,7 % (NBS: 16 %; gezielte Diagnostik: 18,2 %). SDH wurden häufiger nach striataler Schädigung mit akutem (33,3 %) als nach schleichendem Beginn (14,3 %) oder bei asymptomatischen Patienten

und Patientinnen (5,9 %) nachgewiesen. SDH zeigten sich ausschließlich bei biochemischen Hochoausscheidern, und waren MR-morphologisch häufiger mit extrastriatalen Veränderungen wie erweiterten frontoparietalen Liquorräumen und frontotemporaler Hypoplasie assoziiert.

Dagegen zeigten sich SDH nicht generell gehäuft bei Patienten und Patientinnen mit Makrozephalie. Biochemische Hochoausscheider waren innerhalb der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit SDH (6/27 vs. 0/9 Niedrigausscheider) bzw. in der Gruppe mit akuter striataler Schädigung (10/12) und Patienten und Patientinnen mit Erweiterung frontoparietalen Liquorräume (16/19) überrepräsentiert.

Schlussfolgerungen: Inzidentelle, asymptomatische SDH zeigen sich trotz früher Identifizierung im NGS und neonatalem Beginn der metabolischen Therapie bei etwa einem von sechs GA1-Patienten und -Patientinnen zwischen spätem Säuglings- und frühem Kleinkindalter.

Das hierbei erhöhte Risiko von biochemischen Hochoausscheidern für die Entwicklung eines SDH ist MR-morphologisch mit einer Erweiterung der äußeren Liquorräume und frontotemporaler Hypoplasie assoziiert, und wird möglicherweise durch erhöhte vaskuläre Vulnerabilität aufgrund einer vermehrten Akkumulation neurotoxischer Metaboliten in dieser Patientengruppe begünstigt.

294

Simplified digital balance assessment - first clinical validation in children with neurological movement disorders

Estelle Edler-Golla^{1,2}, Matthias Rüger^{3,4}, Alejandro Mendoza^{5,6}, Florian Heinen⁷, Steffen Berweck^{8,9}, Lorenz Kiwull^{1,5,7,10}

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, München, Deutschland;

²Hochschule Rosenheim, Fakultät für Angewandte Gesundheits- und Sozialwissenschaften, Rosenheim, Deutschland;

³Universitäts-Kinderspital Zürich, Kinderorthopädie, Neuroorthopädie und Traumatologie, Zürich, Schweiz; ⁴ETH Zürich, Laboratory for Bone Biomechanics, Zürich, Schweiz;

⁵reFit Systems GmbH, München, Deutschland; ⁶Technische Universität München, München, Deutschland; ⁷Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie, integrierte Sozialpädiatrie (iSPZ Hauner), München, Deutschland;

⁸Schön Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neuro-Rehabilitation und Epileptologie, Vogtareuth, Deutschland; ⁹Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, München, Deutschland; ¹⁰Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Institut für Rehabilitation, Transition und Palliation von neurologisch kranken Kindern, Salzburg, Österreich

Background: A digital therapy system based on markerless motion tracking for children and adolescents with movement disorders (GAMO; reFit Systems, Munich, Germany) can also be used for the assessment and monitoring of gross motor functions such as balance (Figure 1). The feasibility of the integrated balance assessment has previously been investigated in a healthy pediatric cohort (Heidt et al.; *Gait & Posture* 84;2021; 389-394). The authors concluded that kinematic balance assessment provides additional insight in the motor abilities over traditional posturography, but controlling test conditions is important in order to reduce error and maximize reliability.

Goal: Our goal is to use this balance assessment also with children with chronic, neurological movement disorders, who regularly use the therapy system in a clinical setting.

Question: Our study addresses the question whether the balance assessment is suitable to measure the balance of children with chronic, neurological movement disorders.

Method: The simplified digital balance assessment and an established physiotherapeutic balance assessment, the functional reach test, were administered to 12 children and adolescents with movement disorders GMFCS in Level I-III aged 7-16 years (Figure 2).

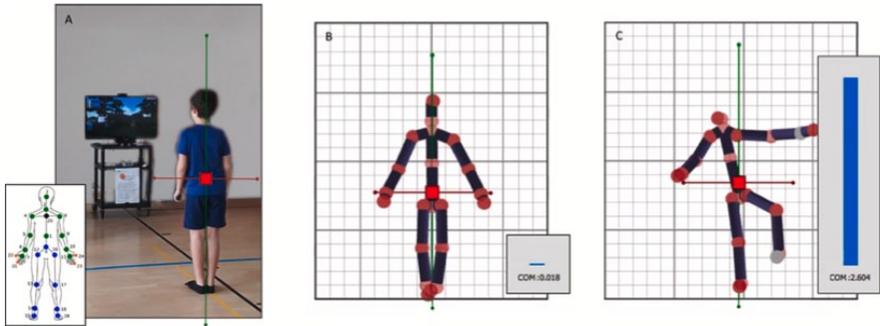


Figure 1.



Figure 2.

Results: The digital assessment had very good, significant, test retest reliability. Correlation of the two assessments was present but not significant ($p > 0.05$); however, the one-leg stand of the digital assessment showed a strong and significant correlation with age and height. As expected, the measurement results of the neurologically ill children and adolescents deviated negatively from the normal values in both assessments.

Conclusions: The digital balance assessment of reFit Gamo can be a good supplement in the daily routine, as it is very well integrated into the game and easy to perform. A final validation was not yet possible primarily due to the small sample. However, it seems to be suitable to measure the balance of the target group. It should not yet be used for the diagnosis of balance disorders.

Präventiver Kinderschutz bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen

Hauke Duckwitz¹, Lieselotte Simon-Stolz², Frauke Schwier³

¹Sana Krankenhaus Gerresheim, Kinderneurologisches Zentrum, Düsseldorf, Deutschland; ²Kinder- und Jugendmedizinerin, Kinderschutzmedizinerin (DGKiM), Homburg; ³Deutsche Gesellschaft für Kinderschutz in der Medizin (DGKiM), Geschäftsführerin, Köln, Deutschland

Hintergrund: Kinder und Jugendliche mit chronischen Erkrankungen und Behinderung haben ein signifikant erhöhtes Risiko, Opfer von körperlicher oder sexueller Gewalt oder Vernachlässigung zu werden. Die bisher vorliegenden Daten, die überwiegend aus den USA stammen, weisen auf eine Risikoerhöhung um den Faktor 3 hin.

Ziele: Daher erarbeitet der Arbeitskreis Prävention der Deutschen Gesellschaft für Kinderschutz in der Medizin (DGKiM) aktuell einen Leitfaden für Beschäftigte im Gesundheitswesen zu diesem Thema.

Ergebnisse: Im Rahmen des Vortrags werden erste Ergebnisse mit einem Schwerpunkt auf Kinder und Jugendliche mit chronischen neurologischen Erkrankungen präsentiert. Neben einer optimalen medizinischen Versorgung stellt die interdisziplinäre Zusammenarbeit und Kooperation mit anderen Akteuren im Gesundheitswesen sowie der Jugend- und Behindertenhilfe unter enger Einbeziehung der Familie und ihrer Lebenssituation die Basis einer erfolgreichen präventiven Kinderschutzarbeit dar. Spezifische Risiko- und Schutzfaktoren sowie wichtige Red Flags als Schnittstelle zur Gefährdungsbeurteilung und zum interventionellen Kinderschutz werden dargestellt.

Hierbei stellt der Medical Abuse (sog. Münchhausen-by-proxy-Syndrom) eine besondere Herausforderung dar. Kurze Praxisbeispiele runden die Darstellung ab.

Postural control and dual task gait performance in boys with hemophilia

Agnes Berghuber^{1,2}, Nils Schönberg¹, Christoph Bidlingmaier^{2,3}, Maike Marx^{1,2}, Stephanie Lardschneider^{1,2}, Benjamin Nast-Kolb¹, Florian Heinen^{1,3}, Martin Olivieri², Sabrina Juranek², Sylvia von Mackensen⁴, Karin Kurnik², Michaela Veronika Bonfert^{1,3}

¹LMU Hospital, Dr. Von Hauner Children's Hospital, Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Deutschland; ²LMU Hospital, Dr. Von Hauner Children's Hospital, Thrombosis and Haemostasis Unit, Paediatric Haemophilia Center, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Deutschland; ³LMU Hospital, Dr. Von Hauner Children's Hospital, LMU Center for Children with Medical Complexity, Munich, Deutschland; ⁴University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Department of Medical Psychology, Hamburg, Deutschland

Background: Impairment in balance was demonstrated in adults with hemophilia (PWH) during standing and walking. This observation has been attributed to (micro)bleeding leading to decreased proprioception and misloading of joints. For pediatric PWH comprehensive investigations on postural control are missing.

Goals: The aim of this study was to explore postural control in children with hemophilia by instrumented posturography and dual-task gait assessment.

Methods: Cross-sectional study including 50 PWH aged 4 to 18 years (mean age 10.9±3.55). Balance assessment was performed on a force plate (Leonardo Mechanograph® GRFP LT) in Romberg stance. Results were compared to data collected from age matched boys without hemophilia. Based on stabilometric measures the following quotients were derived: visual (VQ; eyes closed (EC) on firm surface (FS)/ eyes open (EO) on FS), proprioceptive (PQ; EO on soft surface (SS)/ EO on FS) and vestibular Quotient (VestQ; EC on SS/ EO on SS).



Gait assessment comprised:

1. Single task motor walking test (20 m);
2. Single task cognitive while standing (age-appropriate tasks);
3. Dual task: cognitive tasks while walking.

Single (STV (m/s)) and dual-task gait velocity (DTV (m/s)), single (STA (%)) and dual-task accuracy (DTA (%)) as well as dual-task costs (DTC (%)) = (DTV-STV/STV)) were documented.

Results: Body sway, expressed by Ellipse area (EA), mean velocity (MV) and path length (PL), was significantly higher in PWH than in controls. All VQ, PQ and VestQ statistically differed between PWH and controls except EA_VQ and EA_PQ. STV was 1.35 ± 0.24 m/s with a significant deceleration for DTV (1.05 ± 0.24 m/s; $p < .0001^*$), resulting in DTC motor of -21.23 ± 14.85 %. STA and DTA did not differ (87.62 ± 15.49 % vs. 87.46 ± 15.91 %; $p = .561$). Stopping while talking was documented in 15.5 % of patients.

Conclusions: Boys with hemophilia perform significantly different in posturography than healthy controls. During dual task, the significant deceleration in walking velocity and the number of patients stopping while talking points at the prioritization of cognitive task performance at the expense of controlling for gait. While STV was similar, DTC motor yielded higher in PWH than reported for healthy children. All these results support the hypothesis, that integration of visual, proprioceptive and vestibular information is altered in PWH highlighting the importance of a very concerted interplay of each pathway for a well-balanced neuromuscular control during motor development. Further studies on the significance of DTC and postural control during trajectory of hemophilia are warranted to assess its use as surrogate of integrity of the sensorimotor system as well as predictor of risk of injury. Moreover, both assessments may complement the clinical work up in children with different neurological disorders (i.e. traumatic brain injury, cerebral palsy, neuromuscular or neuroinflammatory disorders).

393

Riechfunktion nach Schädel-Hirn-Trauma - eine longitudinale Studie

Valentin Schriever¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, SPZ, Berlin, Deutschland

Hintergrund: In vorherigen Studien konnte bereits eine Verbindung zwischen Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und Riechstörungen gezeigt werden. Jedoch ist bisher wenig über den zeitlichen Verlauf einer Riechstörung nach SHT und prädiktive Faktoren bezüglich der Entwicklung einer Riechstörung nach SHT bekannt.

Ziele: Ziel der Studie war es die olfaktorische Funktion nach leichtem SHT in einem longitudinalen Studiendesign zu untersuchen und prädiktive Marker für die Entwicklung einer Riechstörung nach SHT zu identifizieren.

Methoden: 151 Kinder und Jugendliche (75 Patienten und Patientinnen nach leichtem SHT, 76 Teilnehmer einer Kontrollgruppe) im Alter von 6 bis 16 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Die erste Untersuchung (T1) der Patienten und Patientinnen erfolgte im Durchschnitt $1,8 \pm 0,9$ Tage nach SHT. Die zweite Untersuchung (T2) erfolgte nach 12 Monaten. Die olfaktorische Funktion wurde mittels des „Sniffin’ Sticks“ Geruchsschwellentests sowie des „U-Sniff“ Geruchsidentifikationstests untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt erreichten Patienten und Patientinnen nach SHT schlechtere Werte im Geruchsschwellentest im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Dieser Vergleich verpasste zu den einzelnen Untersuchungsterminen nur knapp eine statistische Signifikanz (T1: $p = 0,051$; T2: $p = 0,088$). 33 % der Kinder nach SHT und 14 % der Kontrollgruppe erreichten Werte im Bereich einer Riechstörung zu T1 ($p = 0,007$). Dieser Unterschied zeigte weiterhin einen starken Trend zum zweiten Untersuchungstermin (T2) ($p = 0,07$). Bezüglich der Geruchsidentifikationsfähigkeit ergab sich kein Unterschied zwischen Patienten und Patientinnen nach SHT und Teilnehmern der Kontrollgruppe. Das Auftreten einer Riechstörung nach SHT konnte durch keines der Symptome vorhergesagt werden (Erbrechen, Bewusstseinsverlust, Amnesie)

Schlussfolgerungen: Bereits leichtes SHT kann mit einer Riechstörung im Kindesalter assoziiert sein. Obwohl sich die olfaktorische Funktion über den Zeitraum von 12 Monaten verbesserte, erzielten Patienten und Patientinnen nach einem Jahr im Vergleich zu einer Kontrollgruppe niedrigere Wert. In der aktuellen Studie konnten keine prädiktiven Faktoren für die Entwicklung einer Riechstörung nach SHT identifiziert werden.

Bereits nach leichtem SHT sollte an eine Riechstörung gedacht werden, eine standardisierte Riechtestung durchgeführt werden und bei Bestätigung einer Riechstörung eine Beratung und Therapie der Patienten und Patientinnen erfolgen.

488

Zerebrale Anfälle bei Frühgeborenen mit intrakranieller Blutung: Risikofaktoren und kognitive Entwicklung im Alter von 2 Jahren

Stephanie Schüssler¹, Ludger Deiters¹, Anna Paul¹, Fabian Benedikt Fahlbusch², Regina Trollmann¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Abteilung für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Neonatologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Obwohl sich die Überlebenschance extrem Frühgeborener deutlich verbessert hat, liegt das Risiko für eine höhergradige intrakranielle Blutung (ICH) bei extrem Frühgeborenen unverändert bei etwa 20 %. Es handelt sich dabei typischerweise um Blutungen im Bereich der germinalen Matrix. Als wesentliche pathogenetische Faktoren für eine ICH werden neben der hohen Fragilität der unreifen Gefäße Instabilitäten der zerebralen Perfusion angenommen, die z. B. durch Hypoxie, ein Atemnotsyndrom oder arterielle Hypotonie entstehen

Ziele und Fragestellung: Retrospektive Analyse der kognitiven Entwicklung von Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2012-2019 mit ICH und Einfluss zusätzlicher Risikofaktoren.

Methoden: Die retrospektive Studie umfasst Daten von 60 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24-37 SSW, die eine ICH I-III ohne/mit Parenchymbeteiligung hatten. Die Diagnose neonataler Anfälle wurde durch klinische Anfallsphänomene in Kombination mit einem pathologischen EEG gestellt. Die kognitive Entwicklung wurde im Alter von 2 Jahren anhand der Mental Bayley Scales of Infants Development überprüft.

Ergebnisse: Das Gestationsalter lag bei 19 Kindern zwischen 33-37 Wochen (late preterm FG), 41 Kinder waren extrem Frühgeborene (Extrem-FG) mit einem Gestationsalter von 23-32 Wochen. In der Gruppe der late preterm FG mit ICH hatten 3/19 Kindern zerebrale Anfälle (15.8 %, davon ICH Grad II, n=2, Grad III mit Parenchymbeteiligung, n=1). In der Gruppe der extrem Frühgeborenen hatten 24/41 (58.5 %, davon ICH Grad I, n=9; Grad II, n=7; Grad III mit/ohne Parenchymbeteiligung, n=8) Kindern Anfälle, signifikant mehr als in der Gruppe der late FG (odds ratio 7.5, Exakter Fisher Test p=0.02). Bei 8 Frühgeborenen entwickelte sich eine bronchopulmonale Dysplasie, 7 davon hatten zerebrale Anfälle.

Frühgeborene mit einer höhergradigen ICH hatten kein höheres Anfallsrisiko als Kinder mit einer ICH I und II (Exakter Fisher Test, p=0.41), dagegen war neben dem Gestationsalter insbesondere eine bronchopulmonale Dysplasie ein prädiktiver Faktor (Exakter Fisher Test 0.012, odds ratio 11.2). Auch Kinder mit einer Ventrikulomegalie hatten ein erhöhtes Risiko für zerebrale Anfälle. Von einer Ventrikulomegalie waren 16 Frühgeborene betroffen, 6 davon erhielten einen VP-Shunt. Von 25/60 Kindern (41.6 %) lagen Daten der BSID-Testung im mittleren Alter von 25,8 Monaten (Spannweite 22-43 Monate) vor. FG mit Anfällen hatten einen signifikant niedrigeren Mental Developmental Index (MDI, 84±18, MW±SD) als Patienten ohne Anfälle (103±13; p< 0.003). Das Vorliegen einer bronchopulmonalen Dysplasie hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den MDI im Alter von 2 Jahren.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten geben Hinweise auf relevante Auswirkungen von neonatalen Anfällen und bronchopulmonaler Dysplasie bei Frühgeborenen mit ICH auf die kognitive Entwicklung im Alter von 2 Jahren.



Bandbreite pränatal diagnostizierter fetaler Hirnblutungen

Franziska Krampe-Heni^{1,2}, Verena Kraus^{1,3}, Marcus Krüger⁴

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, München Klinik Schwabing und Harlaching, Technische Universität München, München, Deutschland; ²Klinikum Rechts der Isar, Klinik für Neonatologie, Technische Universität München, München, Deutschland; ³Lehrstuhl für Sozialpädiatrie, Technische Universität München, München, Deutschland; ⁴Klinik für Neonatologie, München Klinik Schwabing und Harlaching, München, Deutschland

Einleitung: Fetale intrazerebrale Blutungen sind selten, gehen allerdings mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate einher (Ghi et al. 2003). Die Ätiologie ist vielfältig und die Pathophysiologie nicht vollständig verstanden, teilweise ist diese möglicherweise sekundär nach einem thrombotischen Ereignis zu sehen.

Wir zeigen anhand von 6 PatientInnen die Bandbreite und machen einen Vorschlag einer ätiologischen Zuordnung (DD Genetik und Stoffwechsel DD Infektion/Immunologisch/vaskulär DD Fehlbildung DD Trauma).

Fallvorstellungen:

Patient 1: Schwere Präeklampsie und IUGR (Ätiologie: maternal vaskulär)

Weibliches Neugeborenes (NG), Geburtsgewicht (GG) 555g, 28+0SSW per Sectio caesarea; schädelsonographisch IVH III° mit Parenchymbeteiligung rechts und IVH II° links, versterben nach 5,5 Lebensstunden. Unauffällige Genetik- und Gerinnungsdiagnostik. Obduktion ohne Hinweis auf (vaskuläre) Fehlbildungen.

Patient 2: Unklare transplazentare Covid19-Infektion im 5. Schwangerschaftsmonat (mögliche Ätiologie: maternal infektiös). Männliches NG, GG 2710g, 36+4SSW per Notsectio caesarea; im cMRT primär rechts IVH II° mit Parenchymbeteiligung und sekundär raumforderndes Subduralhämatom mit Mittellinienshift, Kompression des Aquädukts, Aufstau der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels. Im Verlauf 2x operative Entlastung, generalisierte Krampfanfälle, palliative Betreuung bei schwerem Residualzustand. Der Zeitpunkt der fetalen Blutung ist in der Bildgebung nicht genau zu terminieren, möglich ist, dass der Beginn der Blutung in den Zeitraum einer vermuteten Covid19-Infektion (bei Nachweis von SARS-CoV-2-AK im Blut der bis dahin ungeimpften Mutter) fällt und sich diese langsam entwickelt hat. Dies bleibt spekulativ. Eine vertikale Transmission einer Covid19-Infektion ist inzwischen mehrfach belegt (Fornari 2020). Gleichzeitig sind Hyperinflammation und Infektion Risikofaktoren für ein hämorrhagisches Geschehen (Armstrong-Wells et al. 2009).

Patient 3: V.a. Fahrradsturz der Mutter im 2. Schwangerschaftsmonat (Ätiologie: maternales Trauma). Weibliches NG, GG 2800g, 37+6SSW per Sectio caesarea; im cMRT ausgedehnte IVH III° rechts, ausgeprägte Ventrikulomegalie rechts mit Hirndruckzeichen und IVH II° links. Im Verlauf Hydrozephalus, VP-Shuntanlage.

Patient 4: Maternales (postnatal diagnostiziertes) Antiphospholipid-Syndrom (Ätiologie: maternal autoimmun). Männliches NG, SGA, GG 1070g, 30+1SSW per Sectio caesarea; schädelsonographisch IVH III° rechts und IVH II° links mit Ventrikulomegalie. Im Verlauf Zunahme der IVH, fulminante NEC mit ausgedehnter Resektion, Kurzdarmsyndrom.

Patient 5: Fetale/Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (Ätiologie: maternal/fetal autoimmun). Männliches NG, GG 2310g, 34+0SSW per Sectio caesarea; im cMRT raumfordernde Parenchymbeteiligung links parietoookzipital mit Einbruch in das Ventrikelsystem. Im Verlauf Hydrozephalus, VP-Shuntanlage. Thrombozytopenie von minimal 7.000/nl, mehrfach transfusionspflichtig. Nachweis von thrombozytären Alloantikörper gegen HPA1a/3a.

Patient 6: Schwere Alpha-1-Antitrypsin-Mangel mit Hypofibrinogenämie und Gerinnungsstörung (mögliche Ätiologie: fetal Stoffwechsel/Gerinnung). Männliches NG, SGA, GG 1480g, 35+2SSW per Sectio caesarea; im fetalen MRT hämorrhagischer Parenchymdefekt rechts frontal mit Ausdehnung bis subinsulär, schädelsonographisch postnatal zystischer Umbau. Im Verlauf Hepatopathie mit Synthesestörung, Ödemen, Cholestase, direkte Hyperbilirubinämie.

Diskussion: Unsere 6 Fälle zeigen ein breites Spektrum möglicher Ursachen einer fetalen Hirnblutung und die kritische (neurologische) Prognose dieser Patienten und Patientinnen.

Ghi, T.; et al. (2003): Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. In: Ultrasound in obstetrics & gynecology 22 (2), S. 121–130.

Fornari, Federico (2020): Vertical Transmission of Covid-19-A Systematic Review. In: Journal of Pediatrics, Perinatology and Child Health 4 (2), S. 7–13.

Armstrong-Wells, J. et al. (2009): Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the kaiser pediatric stroke study. In: Pediatrics (123 (3), S. 823–828.

508

Regenerative Langzeiteffekte von rekombinantem humanen Erythropoietin (rhEPO) auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und Vaskulogenese im hypoxischen Gehirn der neonatalen Maus

Susan Jung¹, Simon Klepper¹, Lara Dittmann¹, Gudrun Boie¹, Regina Trollmann¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Experimentelle *in vitro* und *in vivo* Daten belegen anti-apoptotische, anti-exzitotoxische und anti-inflammatorische Effekte von rekombinantem humanem Erythropoietin (rhEPO) in neonatalen Nagernmodellen der perinatalen hypoxisch-ischämischen ZNS-Läsion. Klinische Studien bei Frühgeborenen und bei Reifgeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie zeigten weniger eindeutige Effekte. Wichtige Fragen zu Wirksamkeit, optimaler Dosierung und Risiken sind weiterhin ungeklärt. Ziel vorliegender Studie war die Untersuchung der Effekte von rhEPO auf die durch Hypoxie geschädigte Blut-Hirn-Schranke (BBB) und auf mögliche regenerative vaskuläre Effekte im hypoxischen neonatalen Gehirn der Maus.

Methoden: Am Gehirn 7 d alter Mäuse (P7) wurden unter Einsatz des etablierten neonatalen Mausmodells der systemischen akuten Hypoxie (8 % FiO₂, Dauer 6 h, Invivo₂400 hypoxia workstation) Effekte einer Hochdosistherapie mit rhEPO (5.000 IU/kg, i.p.-Injektion 0/12/24 h nach Hypoxieende) auf cortikale und hippocampale Gefäßstrukturen sowie Marker der BBB-Integrität (*Tight junction*-Proteine: Occludin, Claudin-1/5, ZO-1) nach einer Regenerationszeit von 48 h und 7 d mittels Immunhistochemie, qRT-PCR und/oder ELISA analysiert.

Ergebnisse: Während Hypoxie zur Reduktion der Anzahl Occludin-positiver Zellen in cortikalen vasculo-endothelialen Strukturen führte ($p < 0.05$), fand sich unter Gabe von rhEPO eine signifikant höhere Dichte des *Tight junction*-Proteins Occludin in cortikalen und hippocampalen Gefäßen als in den hypoxischen Kontrollen ($p < 0.01$). Die Genexpression der vasoaktiven Faktoren VEGF-A, VEGF-Rezeptor 1 und 2 sowie Angiopietin-1 und -2 (ANGPT-1/2) war nach einer Regenerationszeit von 7 d im Vergleich zu Kontrollen unverändert. Allerdings zeigte sich im Vergleich hierzu unter rhEPO-Behandlung eine anhaltend erhöhte Expression von VEGF-A ($p < 0.05$) und ANGPT-2 ($p < 0.05$), assoziiert mit unveränderter TIE-2 mRNA-Expression ($p < 0.05$). Die unter Hypoxie verminderte mittlere Gefäßfläche im parietalen Cortex ($p < 0.05$) war unter rhEPO nach einem Regenerationsintervall von 48 h nicht nachweisbar. RhEPO führte zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Gefäßfläche ($p < 0.05$) bei unverändertem Grad der Gefäßverzweigung.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse weisen auf protektive Effekte von rhEPO auf die Hypoxie-induzierte BBB Schädigung hin und untermauern das regenerative Potential von rhEPO auf cortikale und hippocampale Gefäßstrukturen in der subakuten Phase nach hypoxischer ZNS-Läsion bei der neonatalen Maus.



542

Cerebral arterial tortuosity as a persisting anatomic trait? - Investigating patients from the Swiss Neuropediatric Stroke Registry (SNPSR)

Eva Angehrn¹, Lavanya Yogeswaran¹, Karl Diedrich², Gabriela Oesch Nemeth¹, Nedelina Slavova³, Maja Steinlin¹

¹Universität Bern, Kinderklinik, Neuropädiatrie, Entwicklung und Rehabilitation, Bern, Schweiz; ²Sirona Medical, Inc., San Francisco, United States; ³Universitäts-Kinderspital beider Basel, Pädiatrische Radiologie, Basel, Schweiz

Background: Arterial tortuosity describes the amount of kinking, twisting or distortion of an artery. Previously, elevated cerebral tortuosity has been found in pediatric stroke patients with dissection and transient cerebral arteriopathy (TCA).

Goal: We aimed to investigate cerebral arterial tortuosity in pediatric ischemic stroke patients registered in the Swiss Neuropediatric Stroke Registry (SNPSR). We focused on a possible association between tortuosity and stroke etiology as well as on the course of tortuosity on follow-up images.

Hypothesis: We hypothesized tortuosity to be higher in patients with FCA and dissection. Secondly, we hypothesized tortuosity to persist on follow-up imaging.

Methods: It is a retrospective cohort study on childhood arterial ischemic stroke (AIS) with patients from the Swiss Neuropediatric Stroke Registry (SNPSR). Eligibility criteria included occurrence of AIS between age of 1 month and 16 years, current age ≥ 6 years, MR angiography performed ≤ 7 days after stroke onset and successful tortuosity measurement. Follow-up imaging performed ≥ 7 days after initial imaging was collected and analyzed if available. Arterial tortuosity was measured on MR angiography with a tortuosity software previously developed and validated. Stroke etiology was classified according to CASCADE criteria. Our control group consisted of 32 migraine patients who previously underwent MR angiography, which was normal.

Results: 112 patients were included in our study (43.75 % female, 56.25 % male). At stroke onset, median age was 6.66 years. Follow-up imaging was available in 68 cases and was acquired within a median of 209 days after initial imaging. The most prevalent stroke etiology was FCA (36.61 %), followed by cardio-embolism (16.07 %), small-vessel arteriopathy (4.46 %), moyamoya (2.67 %), dissection (2.67 %) and multifactorial causes (0.89 %). In 36.61 %, the stroke cause was different or unknown.

In our preliminary statistical analysis, there was a highly significant correlation between tortuosity on initial and follow-up imaging within the same patient (cor= 0.69, 95 % CI [0.55, 0.80], $p = 5.323e-11$). The ratio between follow-up and initial tortuosity scores amounted to a mean of 1.01, 95 % CI [0.998, 1.029]. ANOVA analysis did not demonstrate any significant differences in arterial tortuosity between different stroke etiologies ($p = 0.37$). The median tortuosity score was highest in the dissection subgroup, as shown in figure 1.

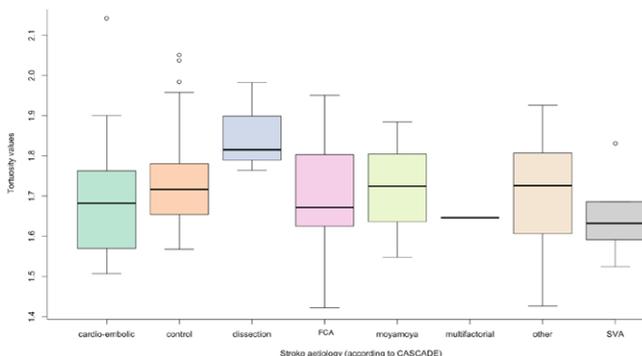


Fig. 1: Arterial Tortuosity Scores by Stroke Etiology.

Discussion: Our data suggest that tortuosity persists in follow-up images and is therefore a persisting anatomic trait rather than a temporary characteristic. On the other hand, we could not demonstrate higher tortuosity in FCA and dissection patients, contrary to prior findings, possibly because of the small sample sizes of stroke etiology subgroups. Nevertheless, even if not statistically significant, dissection patients showed the highest median of tortuosity scores across all subgroups.

592

Visuell evozierte Potenziale von Säuglingen unter optimierter Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren mit der Beikost

Andreas Israel¹, Christoph Spitzer², Kersting Mathilde³, Hermann Kalhoff⁴

¹Klinikum Lüdenscheid, Neurologie, Lüdenscheid, Deutschland; ²Klinikum Hochsauerland - St. Johannes-Hospital Neheim, Neurologie, Arnsberg, Deutschland; ³Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum - St. Josef-Hospital, Kinder und Jugendmedizin - Forschungsdepartment Kinderernährung, Bochum, Deutschland; ⁴Klinikum Dortmund, Kinder und Jugendmedizin, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Im gesamten Säuglingsalter ist der Bedarf an langkettigen ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA) hoch, u. a. als Grundlage für die Entwicklung von Gehirnstrukturen des Säuglings, insbesondere für das visuelle System. Mittels der randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie PINGU wurde angestrebt, die normalerweise in der Beikostphase sinkende Zufuhr von LC-PUFA zu optimieren. Als eine funktionelle Outcome Variable sollten die Auswirkungen einer erhöhten n-3 LC-PUFA-Versorgung mit optimierter Beikost auf die visuelle Entwicklung von Säuglingen untersucht werden.

Ziele: Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch eine optimierte Beikosternährung mit einer erhöhter Zufuhr von langkettig ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA) einen positiven Effekt auf die visuelle Entwicklung bei gesunden, reifgeborenen Säuglingen zu erzielen und diese durch unterschiedliche Veränderung der Latenzen der visuell evozierten Potentiale mittels Blitzbrille (Flash-Light) in den verschiedenen Versuchsgruppen nachzuweisen.

Fragestellung: Bewirkt eine optimierte Beikosternährung mit einer erhöhten Zufuhr von langkettig ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA) bei gesunden, reifgeborenen Säuglingen einen positiven bzw. signifikanten Unterschied in der Entwicklung des visuellen Systems der Kinder?

Methoden: Mutter-Kind-Dyaden wurden in Entbindungskliniken rekrutiert und nach dem Zufallsprinzip einer von drei Studiengruppen zugeteilt, die alle nach dem deutschen Ernährungsplan für das erste Lebensjahr ernährt wurden. Die Interventionsgruppe IG-R (n=54) erhielt während des Interventionszeitraums (5.-10. Lebensmonat) Beikostgläserchen mit Rapsöl, reich an der n-3 PUFA Alpha-Linolensäure (ALA). Die Interventionsgruppe IG-F (n=48) erhielt zweimal wöchentlich Gläserchen mit fettem Fisch, reich an der n-3 LC-PUFA Docosahexaensäure (DHA) und die Kontrollgruppe (CG, n=58) erhielt die gleichen Gläserchen wie IG-R, aber mit Maiskeimöl statt Rapsöl. Messgröße zur Beurteilung der visuellen Entwicklung waren die Latenzen der visuell evozierten Blitzpotentiale (FVEP).

Ergebnisse: Nach der Intervention im Alter von 10 Monaten zeigten die Kinder der IG-F (Lachs-Zusatz) höhere Konzentrationen an den n-3 LC-PUFA DHA sowie Eicosapentaensäure (EPA) und an n3 LC-PUFA gesamt und die Kinder der IG-R (Rapsöl-Zusatz) höhere Level an ALA als die Kontrollgruppe CG. Anhand der Latenzen von FVEP zeigten sich nach der Intervention keine signifikanten Unterschiede in der visuellen Entwicklung zwischen den Kindern der beiden Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerungen: Bei reifen, gesunden Säuglingen unter optimierter Beikost über 4-6 Monate eingebettet in eine standardisierte Säuglingsnahrung waren weder die höheren DHA- und EPA-Spiegel nach Zusatz von Lachs noch die höheren ALA-Spiegel nach Zusatz von Rapsöl assoziiert mit signifikanten Auswirkungen auf die FVEP als Indikatoren für die visuelle Entwicklung.



601

Konzentration von untercarboxyliertem Osteocalcin in der Muttermilch im Verlauf der Stillperiode

Kathrin Sinnigen¹, Olivier Prosper¹, Sophia Naber¹, Mathilde Kersting¹, Thomas Lücke¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Forschungsdepartment Kinderernährung, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Stillen ist die natürliche und beste Form der Säuglingsernährung und scheint eine wichtige Rolle für die frühe Neuroentwicklung und die Kognition zu spielen. Welche Bestandteile der Muttermilch die Neurokognition positiv beeinflussen ist bisher nicht vollständig geklärt. Untercarboxyliertes Osteocalcin (ucOCN) ist ein knochenstämmiges Protein mit hormonähnlichen Wirkungen im gesamten Organismus. In vivo-Studien deuten darauf hin, dass ucOCN die Blut-Hirn-Schranke überwindet und die Neurotransmittersynthese im Gehirn regulieren kann. Ob ucOCN ein bioaktiver Bestandteil der Muttermilch ist und welche Rolle ucOCN für die Gesundheit und Entwicklung des Kindes hat, ist bisher nicht bekannt.

Das Ziel dieser Studie war deshalb die prospektive Erfassung der Konzentrationen von ucOCN in der Muttermilch zu vier Zeitpunkten über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten.

Methoden: An dieser prospektiven Studie nahmen insgesamt 68 Mütter ohne Vorerkrankungen von reifgeborenen, gesunden Säuglingen teil. Zu vier Zeitpunkten der Stillperiode (T1: 1-4 Tage postpartal (pp); T2: 7 Tage pp; T3: 14 Tage pp; T4: 3 Monate pp) wurde Muttermilch abgepumpt, 2-mal für 10 Minuten bei 3000 x g, 4°C zentrifugiert und die wässrige Phase bis zur weiteren Analyse bei -80°C gelagert. Die Analyse von carboxyliertem Osteocalcin (cOCN) und ucOCN erfolgte mittels Enzym-Immunoassay (Takara). Gesamtprotein wurde mittels BCA-Assay (Pierce™) bestimmt. Von den Protein-korrigierten ucOCN- und cOCN-Konzentrationen wurden für alle 4 Zeitpunkte Mittelwerte und Standardfehler (MW ± SEM) berechnet sowie der Anteil von ucOCN am Gesamt-OCN (ucOCN/ucOCN+cOCN).

Ergebnisse: Kolostrum wies die höchsten Gehalte an ucOCN ($0,147 \pm 0,026$ ng/mg Protein) und cOCN ($0,074 \pm 0,019$ ng/mg) auf bei einer ucOCN/OCN Ratio von $0,691 \pm 0,029$. In der transitorischen Milch (T2) fiel die ucOCN-Konzentration auf $0,075 \pm 0,017$ ng/mg ab ($p = 0,019$), ebenso die Ratio von ucOCN/OCN ($0,586 \pm 0,025$, $p = 0,007$). In der reifen Muttermilch sank ucOCN auf $0,066 \pm 0,012$ ng/mg (T3) und $0,057 \pm 0,012$ ng/mg (T4) ab bei einer ucOCN/OCN Ratio von $0,548 \pm 0,024$ (T3) und $0,530 \pm 0,023$ (T4).

Schlussfolgerungen: ucOCN sowie cOCN sind in der Muttermilch nachweisbar, wobei die Konzentrationen über den Verlauf der Stillperiode abnehmen. Der Anteil von ucOCN am Gesamt-OCN überwiegt in der frühen Stillphase deutlich und sinkt danach ab. Ob das ucOCN in der Muttermilch durch Lifestyle-Faktoren (wie z. B. Bewegung) der Mutter modifiziert und die Neurokognition gestillter Kinder tatsächlich beeinflusst werden kann, wird weiter untersucht.

Entwicklungsdiagnostik bei Kleinkindern mit Neurofibromatose-Typ-1

Franziska Krampe-Heni¹, Ute Wahlländer², Friedrich Voigt^{2,3}, Tamara Fuschlberger^{2,3}, Volker Mall^{2,3}, Verena Kraus^{1,3}
¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, München Klinik Schwabing und Harlaching, Pädiatrische Neurologie, Technische Universität München, München, Deutschland; ²Kinderzentrum kbo München, München, Deutschland; ³Lehrstuhl für Sozialpädiatrie, Technische Universität München, München, Deutschland

Einleitung: Die Neurofibromatose Typ 1 ist eine häufige (Inzidenz ca. 1:3000) genetisch bedingte autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Mutation auf Chromosom 17 (Huson 2008). Die Erkrankung geht neben den typischen diagnosebestimmenden klinischen Manifestationen (Ferner 2010) oftmals mit einer Entwicklungsverzögerung einher (North et al. 2021). In der Literatur sind mehrheitlich gezielte Entwicklungstests vor allem bei älteren Kindern ab dem Vorschulalter beschrieben (Walsh et al. 2016). Wir haben bei 25 Kleinkindern mit gesicherter Neurofibromatose Typ I und einem Kind mit Neurofibromatose-like disease (Legius Syndrom) die Entwicklung anhand der neu normierten Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik 1.-4. Lebensjahr (nMFED MFED 1-4) untersucht. Die MFED 1-4 wurde an 3000 Kindern neu normiert (nMFED) (Theodor-Hellbrügge-Stiftung / Mall, Esser, Schmid, Voigt, in Vorbereitung).

Methoden: In einer Querschnittsstudie wurden insgesamt 25 Kinder (Alter Mittelwert=38,82 Monate; Range: 14-53 Monate; weiblich= 11 (44 %), männlich= 14 (56 %) mit gesicherter NF-1 (n=24) und NF-like disease (n=1) mit der nMFED untersucht. Durch knapp 400 Einzelitems wurden die kognitive Entwicklung, die rezeptive und expressive Sprache, die Grob- und Feinmotorik, die soziale Entwicklung und die Selbständigkeit altersabhängig getestet.

Ergebnisse: Bei allen Kindern fand sich ein auffälliges Entwicklungsprofil im Vergleich zum Normkollektiv: Insbesondere im Bereich der expressiven Sprache und der Feinmotorik zeigte sich ein verzögertes Erreichen von Entwicklungsstufen. Bezogen auf die Einzelitems bereiteten Aufgaben mit räumlichem Vorstellungsvermögen (z. B. Präpositionen) und Abschätzen von Entfernungen (z. B. Treppen im Erwachsenenschritt hinuntergehen) Schwierigkeiten im Vergleich zum Normkollektiv: Im Alter ab 36 Monaten konnten das Item „Geht 3 Schritte im Erwachsenenschritt die Treppe hinunter ohne sich festzuhalten“ 17,6 % der Patienten und Patientinnen korrekt durchführen. Bei allgemeiner Verzögerung in der Sprache wiesen die Kinder Stärken bei den farbbezogenen Items auf: 80-94,1 % der Kinder im Alter ab 26 Monaten konnten die Items zu Farben (rot, gelb, grün, blau) korrekt lösen. Die soziale Entwicklung und Selbständigkeit waren am ähnlichsten dem Normkollektiv entwickelt.

Diskussion: Die vorliegende Studie untersucht mit der MFED 1-4 die Entwicklung von Kindern mit NF-1 im Kleinkindalter und gibt erste Hinweise auf Stärken und Schwächen im Entwicklungsprofil in dieser Altersgruppe. Limitationen ergeben sich durch die Querschnittsstudie und das auffällige Profil bei allen untersuchten Kindern. Weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv ebenso wie die gezielte weitere Untersuchung der auffälligen Einzelitems sind notwendig, um aus diesen Untersuchungen eventuell in Zukunft ein eigenes Entwicklungsprofil und eine spezifische Förderung ableiten zu können.

Literatur:

- Ferner, R. (2010): The neurofibromatoses. In: *Practical neurology*, 10 (2), S. 82–93.
- Huson, S. (2008): The Neurofibromatoses: Classification, Clinical Features and Genetic Counselling. In: *Neurofibromatoses*, 16, S. 1–20.
- North, K.; Samango-Sprouse V.; Ferner C; Moore R.; Legius, E. et al. (2021): Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. - *PsycNET*. In: *Neurology*, 48 (4), 02.11.2021, S. 1121–1127.
- Walsh, K.; Janusz, J.; Wolters, P.; Martin, St.; Klein-Tasman, B.; Thompson, H.; Payne, J.; Hardy, K.; Blank, P. de, Semerijan, C.; Gray L.; Ullrich, N (2016): Neurocognitive outcomes in neurofibromatosis clinical trials: Recommendations for the domain of attention. In: *American Academy of Neurology*, 87, S. 21-30



734

Koinzidenz von Fokaler corticaler Dysplasie Typ II b und diffusem Mittellinientumor H3 K27-mutant

Andrea Zsoter¹, Tom Pieper¹, Irina Mader², Mathias Kunz³, Martin Staudt¹, Manfred Kudernatsch⁴, Roland Coras⁵

¹Schön-Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neurorehabilitation und Epileptologie, Vogtareuth, Deutschland; ²Schön-Klinik Vogtareuth, Fachzentrum Radiologie, Vogtareuth, Deutschland; ³LMU Klinikum der Universität München, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ⁴Schön-Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für Neurochirurgie und Epilepsiechirurgie; Wirbelsäulen- und Skoliosezentrum, Vogtareuth, Deutschland; ⁵Universitätsklinik Erlangen, Neuropathologisches Institut, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen der hochaufgelösten MRT-Bildgebung bei therapieresistenten Epilepsien zeigen sich gelegentlich anfangs nicht sicher einzuordnende Befunde. Wir stellen einen Fall vor, bei dem neben einer Fokalen Corticalen Dysplasie (FCD) Typ II b ein maligner diffuser Mittellinientumor diagnostiziert wurde

Ziele: Sensibilisierung dafür, auch bei typischen epileptogenen Läsionen, die koinzidenten Nebenbefunde im Verlauf zu kontrollieren

Ergebnisse: Fallvorstellung einer 17¹¹/₁₂-jährigen Patientin, die zu einer Verlaufskontrolle 2 Jahre nach Resektion links frontal aufgrund einer therapieschwierigen Epilepsie seit dem Alter von 6 Jahren aufgenommen wurde.

Im Alter von 15 Jahren erhielt die Patientin 6/2019 eine hochaufgelöste MRT, die neben der letztendlich epileptogenen Läsion links frontal auch eine Läsion im ipsilateralen Thalamus zeigte, die kein Kontrastmittel aufnahm und auf den Vor-
aufnahmen (zuletzt 5/2014) noch nicht bestand (Abbildung 1).

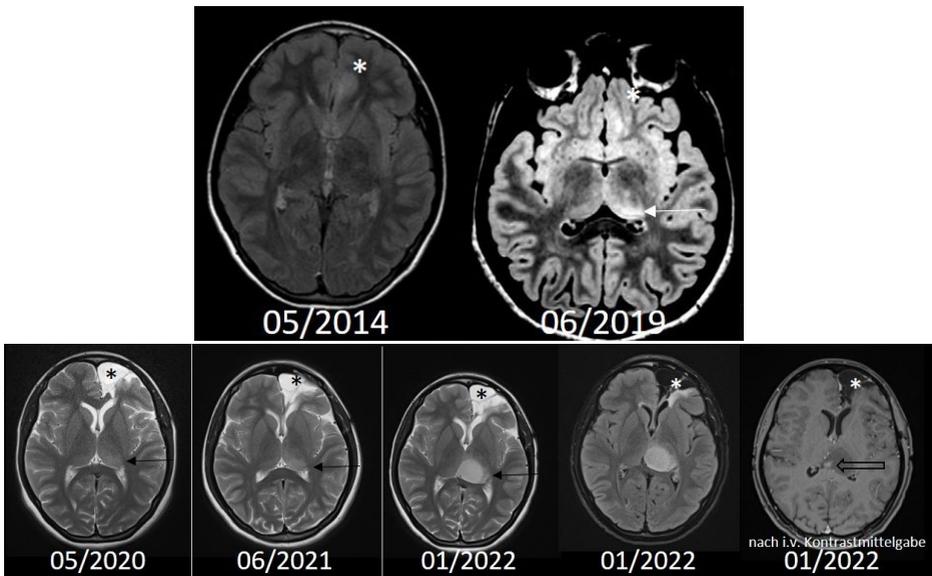


Abbildung 1: Axiale MRT im Verlauf vor der Resektion * = v.a. FCD links frontal, Pfeil neue unklare Signalanhebung im Thalamus

Eine ausführliche Liquordiagnostik ergab keinen Anhalt für eine entzündliche oder paraneoplastische Genese der Veränderungen, in den MR-Kontrollen nach 3 und 8 Monaten zeigte sich ein gleichbleibender Befund. Nach Läsionektomie links frontal ergab die histologische Untersuchung des Resektats eine Fokale corticale Dysplasie Typ IIb.

Im Rahmen der postoperativen MR-Kontrolle 6 Monate nach Läsionektomie zeigte sich jedoch eine leichte Größenzunahme der tumorverdächtigen Thalamusläsion. In der daraufhin durchgeführten PET Untersuchung zeigte sich kein Hinweis auf einen ^{18}F -Fluoro-Ethyl-Tyrosin (=FET) positiven Tumor, sodass vorerst auf eine Biopsie verzichtet wurde und weitere MRT Kontrollen erfolgten. Bei weiterer Größenprogredienz lehnten die Patientin und ihrer Familie eine diagnostische Biopsie zunächst entgegen den Empfehlungen ab. Im Rahmen der Kontrolle 2 Jahre nach Läsionektomie, die zur Anfallsfreiheit führte, zeigte sich eine massive Größenprogredienz des Tumors mit neu aufgetretener Kontrastmittelaufnahme als Hinweis auf eine mögliche anaplastische Komponente (Abbildung 2).

In der zeitnahen Biopsie zeigte sich ein diffuser Mittellinientumor H3 K27-mutant. Die Re-Analyse der links frontalen Dysplasie mit immunhistochemischer Färbung mit H3K27 Antikörpern verlief negativ, so dass bei der Patientin eine Koinzidenz von Fokaler Corticaler Dysplasie Typ II b und diffusem Mittellinientumor vorliegt.

Schlussfolgerungen: Auch bei gesicherter histologischer Diagnose einer Läsion ist die konsequente Verlaufskontrolle unklarer radiologischer Zusatzbefunde wichtig.

738

Instrumented Balance Error Scoring System (BESS) in Children and Adolescents - a cross sectional study

Julius Poppe¹, Johanna Wagner¹, Nils Schönberg¹, Michael Höfner¹, Sebastian Schröder², Florian Heinen², Michaela Veronika Bonfert¹

¹Dr. von Haunersches Kinderspital der Universität München, Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine and LMU Center for Children with Medical Complexity, Concussion-Clinic, München, Deutschland; ²Dr. von Haunersches Kinderspital der Universität München, Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine and LMU Center for Children with Medical Complexity, München, Deutschland

Background: The Balance Error Scoring System (BESS) is commonly used as clinical balance assessment in mild traumatic brain injury. The affordability and portability of force plates allows for the instrumentation of BESS. Despite the higher precision, the clinical significance of instrumented measures in pediatric cohorts yet needs to be specified.

Objective: The purpose of this study was to examine the concurrent validity between posturography and BESS scoring in a cross-sectional pediatric cohort, as well as evaluate test – retest reliability and feasibility of instrumented BESS in a point of care scenario.

Methods: 37 participants (18 female / 19 male), mean age 13.32 ± 3.31 years, were enrolled. Instrumented BESS was performed while standing on a force plate to simultaneously compute stabilometric measures. Ellipse Area (EA), Path Length (PL) and Sway Velocity (VM) were obtained for each of the six BESS conditions on firm and soft surface and compared with the respective BESS Scores. Additionally, effects of sex and age were analyzed. A second BESS repetition was performed to evaluate test–retest reliability.

Results: BESS total score was 20.81 ± 6.28 . While there was no statistically significant age or sex dependency in BESS results, instrumented posturography demonstrated an age dependency in EA, VM and PL. The one-leg stance on soft surface resulted in highest BESS score (8.38 ± 1.76), EA ($218.78 \text{ cm}^2 \pm 168.65$), PL ($4386.91 \text{ mm} \pm 1859.00$) and VM ($21.93 \text{ mm/s} \pm 9.29$).

Spearman's coefficient displayed moderate to high correlations between the EA ($r_s = .429 - .770$, $P = .001 - .009$), PL ($r_s = .451 - .809$, $P = .001 - .006$) and VM ($r_s = .451 - .809$, $P = .001 - .006$) when compared with BESS scores for all testing positions, except one-leg stance on soft surface. Spearman's rank correlation demonstrated moderate to strong cor-



relation between the first and second repetition of instrumented BESS testing in nearly all positions, translating to a good test–retest reliability (BESS $r_s = .489 - .799$, $P < .002$; EA $r_s = .392 - .581$, $P < .016$; PL $r_s = .465 - .675$, $P < .004$; VM $r_s = .465 - .675$, $P < .004$).

Conclusion: Instrumented posturography may complement the clinical assessment to investigate postural control in children and adolescents. While the BESS score only allows the consideration of a total score approximating postural control, instrumented posturography offers several parameters representing responsiveness and magnitude of body sway as well as a more differentiated analysis of movement trajectory. Additionally, the instrumented posturography in a larger variety of testing positions, which demand more complex processes of postural stabilization, may allow for more discriminatory power.

744

Fetal Brain Arteriovenous Malformation The Utility of Ultrasound

Amanda Cyntia Lima Fonseca Rodrigues¹

¹*American Academy of Neurology, Minneapolis, United States*

Background: Cerebral arteriovenous malformations (cAVM) of the fetus are rare and considered congenital in nature. It almost always involves the vein of Galen, although occasionally it may involve the frontal area of the brain. In the last 10 years, it was possible to affirm that cAVM was diagnosed in utero a few times, due to the lack of understanding of the disease and the difficulty of visualization, but with the advent of high-resolution ultrasound, the imaging exam has improved and raised the diagnosis of cAVM in recent years.

Objective: Due to the complexity of the anatomy of the dural sinus system and the superficial and deep intracerebral veins in the fetus, it is necessary to know if the visualization of the fetal vascular system by Doppler interferes with the success of the diagnosis of cAVM.

Question: How useful is vascular ultrasound, the Doppler, in the diagnosis of fetal cAVM? Neurosonography has relevance in this diagnosis?

Methods: This review used the “PubMed”, “Embase” and “Cochrane” databases to search with the descriptors “Ultrasonic Prenatal Diagnosis” and “Fetal Brain Arteriovenous Malformation”, associated with articles from the last 10 years, finding 38 articles, of which 12 were selected to carry out the summary.

Results: With the use of color Doppler ultrasound, one case was diagnosed prenatally at 33 weeks of gestation, at another time, combined with magnetic resonance imaging (MRI) it diagnosed five cases of cAVM. Color Doppler studies of fetal cerebral vasculature are a reliable method for diagnostic purposes, in addition, ultrasound combined with MRI can more accurately and comprehensively observe the pathological features of cAVM, early diagnosis of related complications and determine its prognosis.

Conclusion: Currently, it is possible to state that color Doppler and high resolution transducers are the main and most recommended method for the diagnosis of fetal cAVM, as they allow the visualization of different segments of the intracerebral venous system in the fetus, thus increasing the viability of diagnosing a cAVM, however, having a good knowledge of the anatomy is important for the correct interpretation of the visualized vessels.

Entwicklungsneurologischer Langzeitverlauf bei Neugeborenen mit perinatalem ischämischen Stroke: eine retrospektive monozentrische Analyse

Dilbar Mammadova¹, Stephanie Schüssler¹, Antonia Candova¹, Ludger Deiters¹, Patrick Morhart², Regina Trollmann¹

¹Kinder- und Jugendklinik, Sozialpädiatrisches Zentrum der Kinderklinik des Uni-Klinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland;

²Kinderklinik des Uni-Klinikums Erlangen, Neonatologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Bei einer Inzidenz von 1:4000 Neugeborenen ist der perinatale ischämische Schlaganfall häufig unterdiagnostiziert. Häufigste Erstmanifestation des perinatalen arteriellen ischämischen Infarktes (PAIS) sind neonatale Anfälle. Der PAIS ist die häufigste Ursache für eine Hemiparese bei Kindern. Weitere schwerwiegende Folgen sind Epilepsien, kognitive und sprachliche Entwicklungsstörungen.

Ziele: Ziel der retrospektiven Studie war die Analyse der klinischen Manifestation, Risikofaktoren und neurologischen / entwicklungsneurologischen Langzeitergebnisse von Neugeborenen mit PAIS.

Methoden: In die retrospektive Analyse wurden alle Patienten der letzten 15 Jahre (2007-2022) mit der MRT-gesicherten Diagnose eines perinatalen Infarktes, die postnatal und im Verlauf in unserem Zentrum behandelt wurden, eingeschlossen. Neben neurologischen Befunden wurden Ergebnisse der standardisierten entwicklungsneurologischen (BSID-III) und testpsychologischen (K-ABC) Diagnostik erfasst.

Ergebnisse: Bei 20 Patienten (mittleres Gestationsalter 38 SSW, range 30-41 SSW) wurde im mittleren Alter von 3 d (range 1-7 d) die Diagnose eines PAIS gestellt, davon bei 15/20 in der unmittelbaren postnatalen Periode (MW 1-3 d). Symptome bei Erstmanifestation waren postnatale zerebrale Anfälle (8/20; fokal klonisch, n=7, Apnoen, n=1), respiratorische Anpassungsstörung (n=7), Hypoglykämie (n=3), frühkindliche Hemiparese (4/20; Alter 6 Monate bis 12 Jahre). Die Ischämie zeigte sich am häufigsten links hemisphärisch (16/20) im Bereich der A. cerebri media (n=20). Das EEG (N=8) wies fokale ETP bei 6/8 Patienten auf. Als Risikofaktoren wurden am häufigsten vermutet: mütterliche Faktoren (DM, Infektion, HELLP n=4, bekannte Gerinnungsstörung), Geburtsstress bzw. perinatale Azidose/Hypoxie, n=5; Zwillinge, n=4; kardiale Risiken (n=2); kein Nachweis prothrombotischer Gerinnungsstörungen.

Die entwicklungsneurologische Diagnostik (n=20) im mittleren Alter von 2 Jahren ergab eine altersentsprechende mentale Entwicklung bei 10/20 Patienten, 2/20 zeigten eine spezifische Sprachentwicklungsstörung, 3/20 eine Lernbehinderung (IQ 84-70) und 5/20 eine schwere Intelligenzminderung. Patienten ohne Epilepsie zeigten alle eine altersgerechte Entwicklung. Eine postneonatale Epilepsie entwickelten 16 Kinder, davon waren 8 Patienten unter zweifach- oder dreifach antikonvulsiver Dauertherapie. Bei 10 neonatal anfallsfreien Patienten kam es im Verlauf im mittleren Alter von zwei Jahren zu einer symptomatischen fokalen Epilepsie (Manifestation bis zum 2. Lj, n=5; zwischen 5.-16. Lj, n=6). 15/20 Patienten entwickelten eine unilaterale spastische Hemiparese (Alter bei Manifestation 6-9 Monate). Bei Patienten ohne neonatale Anfälle wurde die Diagnose PAIS anlässlich einer unilateralen Hemiparese im mittleren Alter von 6 Monaten gestellt.

Schlussfolgerungen: Unsere retrospektive Analyse bestätigt ein hohes Risiko für neonatale fokale Anfälle und postneonatale Komplikationen (unilaterale spastische Hemiparese, postneonatale Epilepsie) bei Neugeborenen mit perinatalem ischämischen Stroke und untermauert somit auch die Notwendigkeit der entwicklungsneurologischen Langzeitbetreuung der Kinder. Neben fokalen Anfällen können eine respiratorische Anpassungsstörung, Apnoen oder Hypoglykämie als unspezifische Symptome hinweisend für die Diagnose beim Neugeborenen sein. Die entwicklungsneurologische Prognose ist überwiegend günstig.



779

Auswirkungen des intraoperativen Neuromonitorings auf den postoperativen Verlauf der Patienten mit Spina bifida aperta nach einem Re-Tethering.

Joanna Schneider^{1,2}, Magin de la Flor^{1,2}, Gesa Cohrs³, Tobias Finger³, Ulrich-Wilhelm Thomale³, Angela Kaindl^{1,2}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Kinderklinik mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ²Charité –

Universitätsmedizin Berlin, SPZ Neuropädiatrie, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrische Neurochirurgie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Kinder, die mit einem offenen Neuralrohrdefekt (Spina bifida aperta=SBA) geboren werden, weisen nach der primären operativen Versorgung mit Verschluss der offenen Fehlbildung ein sekundäres Tethered cord auf. Dieses entsteht durch die Vernarbung im Bereich der zuvor freiliegenden neuralen Plakode. Bei vielen dieser Kinder entwickelt sich im weiteren klinischen Verlauf mehrmals ein symptomatisches Tethered cord mit einer Verschlechterung der bereits zuvor bestehenden neurologischen Defizite, Blasenfunktion oder Darmfunktion. Das wichtigste Ziel bei der Behandlung eines symptomatischen Tethered cord ist ein frühzeitiges Untethering, um das weitere Fortschreiten der Symptome aufzuhalten. Das intraoperative Neuromonitoring (IONM) zur Messung der neuronalen Funktion ist eine etablierte Strategie, um eine schonende und strukturerhaltende Operation zu ermöglichen. Aktuell fehlen Studiendaten zum Einfluss von IONM beim Re-Tethering auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten und Patientinnen mit SBA.

Ziele: Ziel dieser Studie war es die Einflussfaktoren, die das postoperative Ergebnis des Untetherings beeinflusst haben könnten, zu untersuchen.

Fragestellung: Kann das Anwenden von IONM während einer Untethering-Operation das Risiko eines Re-Tetherings minimieren?

Methoden: In die retrospektive Analyse wurden 154 Patienten und Patientinnen mit SBA eingeschlossen, die zwischen 1990 und 2021 im Sozialpädiatrischem Zentrum der Charité betreut und in der Kinderneurochirurgie der Charité operativ versorgt wurden. Mit Hilfe standardisierter Erfassungsbögen wurde der klinisch-neurologische Verlauf sowie Daten der neurochirurgischen Interventionen untersucht. Alle Patienten und Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung mindestens 5 Jahre alt. Unterschiede in den Patienten und Patientinnen merkmalen wurden zwischen den Patienten und Patientinnen mit mehreren Re-Tetherings und ohne verglichen und prognostische Faktoren ermittelt, die das postoperative Ergebnis beeinflussen.

Ergebnisse: Nach einer postnatalen primären Versorgung benötigten 48 % der Patienten und Patientinnen mit SBA ein erneutes Untethering. Das Durchschnittsalter lag bei 13 Jahren (min. 0,5, max. 20). Bei 17 % musste zweimal ein Untethering durchgeführt werden, bei 6 % dreimal. Das vulnerable Alter mit hohem Risiko zum Re-Tethering war zwischen 3-4 Jahren, 8-9 Jahren und 11-15 Jahren. Das Risiko eines Re-Tetherings bei Patienten und Patientinnen nach einer primären Versorgung sank deutlich nach dem 15. Geburtstag, bei Patienten und Patientinnen mit mehreren Re-Tetherings nach dem 19. Geburtstag. Zu negativen prognostischen Faktoren, die ein Risiko eines notwendigen Re-Tetherings erhöhten, gehörten ein postoperatives Liquorkissen ($p=0.01$, Chi2), das Vorhandensein einer Syrinx ($p=0.04$, Chi2) und die Durchführung eines Untetherings ohne IONM ($p=0.003$, Chi2). Patienten und Patientinnen die ohne IONM ($n=128$) operiert wurden, hatten im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit IONM ($n=66$) ein 2,5-fach höheres Risiko, im Laufe der nächsten 10 Jahre erneut operiert werden zu müssen. Der Zeitpunkt der primären Versorgung der Kinder (erster vs. zweiter Lebensstag vs. älter) sowie die postoperative Entstehung einer Liquorzyste oder einer Infektion hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines Re-Tetherings.

Schlussfolgerungen: Wir untersuchten erstmals systematisch den Einfluss des intraoperativen Neuromonitorings während Untethering-Operationen auf den klinischen Verlauf von SBA Patienten und Patientinnen und konnten zeigen, dass das IONM das Risiko eines erneuten Tetherings erheblich senken kann, daraus ergibt sich die Empfehlung ein Untethering bei sekundärem Tethered Cord Syndrom nach Spina bifida aperta unter IONM durchzuführen.

Impact of the COVID-19 pandemic on mTBI presentations to a tertiary pediatric trauma center

Hanna Kläger¹, Benjamin Nast-Kolb¹, Johanna Wagner¹, Florian Heinen¹, Oliver Muensterer², Anne-Sophie Holler², Alexandra Fröba-Pohl², Michaela Veronika Bonfert¹

¹LMU Hospital, Dr. von Hauner Children's Hospital, Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine and LMU Center for Children with Medical Complexity, München, Deutschland; ²LMU Hospital, Dr. von Hauner Children's Hospital, Department of Pediatric Surgery, München, Deutschland

Background: mTBI represents one of the most common reasons for presentations to pediatric emergency departments (pED). Whereas infants and toddlers predominantly sustain their mTBI by falling at home, at day care or playgrounds, older children and adolescents mainly sustain their injury during being involved in sports or traffic. Due to the COVID-19 pandemic, on March 16th, 2020, the Bavarian government declared a first full lockdown (LD) with strict regulations of the public life to assure social distancing. Children and adolescents were particularly affected by these measures by closure of schools, daycare centers, organized sports as well as spare time facilities and playgrounds.

Aim: The main objective of the present study was to investigate LD related changes in numbers and characteristics of mTBI cases presenting to a pED of a tertiary pediatric trauma center in Munich, Germany.

Methods: A retrospective chart review including presentations to the pED due to mTBI was performed. The studied periods covered the seven weeks LD (03/17/2020 to 05/05/2020) as well as the same time in the years 2017, 2018 and 2019 as reference period (RP). Items retrieved were categorized in line with the recommendations of the Common Data Elements project for TBI research. Comparative analyses were performed by Chi-square or Fisher exact test.

Results: Across the study years 259 cases were identified, with a relevant decrease during LD compared to the years 2017 (-55 %), 2018 (-51 %) and 2019 (-58 %). Age and age distribution of the presented children did not differ between LD and RP. A significantly higher proportion of mTBI were related to unintentional falls at home, in particular ground level falls and falls from a height < 1 m during LD. In both periods, the pED was the most common place of first medical contact. Symptom patterns did not significantly change during LD, with physical complaints (i.e., headache, nausea, dizziness) being more frequently reported at the pED than cognitive or behavior-related symptoms. Rate of hospital admissions was significantly higher during LD with a significantly higher proportion of ICU admissions, significantly longer hospital stays and a significantly higher rate of intracranial findings on neuroimaging. Yet, rate of findings demanding for neurosurgical intervention did not differ. For patients being discharged home return rate did not differ.

Conclusion: The COVID-19 pandemic related first full LD led to a drastic decrease of the number of mTBI presentations to the pED. The study's findings suggest:

1. An absolute decrease in numbers related to the lock down measures and,
 2. A decrease in presentations of children who sustained mTBI of the "only" mildest or more mild types.
- The second may be caused by reluctance to seek medical care during such public health crisis – on the one hand aiming at not to further stress the health care system and on the other hand not to risk an own contagion.



795

KPTN gene related syndrome associated with macrocephaly, neurodevelopmental anomalies and severe epilepsy with tonic and tonic-clonic seizures

Svea Horn¹, Nina Erdmann¹, Felix Boschann², Magdalena Danyel², Cornelia Potratz¹, Christine Prager¹, Angela M. Kaindl¹

¹Charité Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité Campus Virchow-Klinikum, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Berlin, Deutschland

Background: Biallelic variants of the gene KPTN were recently linked to an autosomal recessive syndrome characterized by developmental delay, behavioral abnormalities, macrocephaly and seizures. Only a few affected patients have been described in the literature. The KPTN gene encodes for the protein Kaptin affecting the actin cytoskeleton and therefore suggesting its role in neurogenesis. The case reports focus on the phenotypic spectrum of the KPTN gene related epilepsy.

Case presentation: We report on two unrelated male patients with different biallelic pathogenic variants of KPTN. Patient 1 aged 5.5 years showed delayed psychomotor development, especially absent speech development, secondary macrocephaly with frontal bossing (occipitofrontal head circumference 56 cm, +3.2 SD) and nocturnal tonic-clonic seizures which started at age of 5 years. Intensified treatment of four anti-seizure medications with levetiracetam, valproic acid, clonazepam and lacosamide (prior medication: clobazam, oxcarbazepine and phenobarbital) was necessary due to an increase of tonic and tonic-clonic seizures with repetitive status epilepticus.

In addition, he developed autistic features. The result of a brain MRI at 5 years-of-age was normal. Whole-exome sequencing detected biallelic compound heterozygous pathogenic variants in patient 1 (c.597_598dupTA; p.Ser200Ilefs*55 and c.714_731dup; p.Met241_Gln246dup). Patient 2 is the first child of consanguineous parents of Iraqi origin. At age of 16 months, he had psychomotor delay and a normal head circumference (48 cm, +0.0 SD) with a prominent forehead. Tonic, bilateral seizures without awareness and cyanosis with oxygen desaturations started at age of 12 months. Brain MRI at age of 12 months showed mildly dilated inner brain cerebrospinal fluid spaces and in the lumbar puncture, an increased intracranial pressure was diagnosed. A homozygous likely pathogenic variant in patient 2 (c.599+1G>A) was found in whole-exome sequencing. The c.599+1G>A variant probably leads to aberrant splicing. These mutations co-segregated in the respective families. Chromosome analysis and microarray revealed normal results in both patients.

Discussion: We present two unrelated male patients with a KPTN gene associated phenotype. Patient 2 did not present macrocephaly at time of last examination confirming that macrocephaly does not occur in all patients with this syndrome. Epileptic seizures in affected patients vary in their types and severity. The p.Ser200Ilefs*55 and the p.Met241_Gln246dup mutations found in patient 1 are recurrent mutations reported in different populations. The homozygous KPTN variant affecting a splice site has not been reported so far. Our data expand the phenotypic and mutational spectrum of this syndrome.

Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit leichtem Schädelhirntrauma in Deutschland. Status Quo 2022.

Clara Lamersdorf^{1,2}, Johanna Wagner¹, Gülsüm Männer¹, Florian Heinen¹, Oliver Muensterer², Anne-Sophie Holler², Alexandra Fröba-Pohl², Michaela Bonfert¹

¹LMU Klinikum, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Pädiatrische Neurologie und LMU Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder, Kinderchirurgische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderchirurgische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: Kopftraumen - von der Platzwunde über die Schädelprellung hin zum Schädelhirntrauma (SHT) - zählen zu den häufigsten im Krankenhaus behandelten Verletzungen im Kindesalter. Insbesondere das leichte SHT bzw. die Gehirnerschütterung stellen im klinischen Alltag trotz ihrer Häufigkeit immer wieder eine Herausforderung dar. Dies umfasst die Entscheidungsfindung in der Akutsituation für/gegen Bildgebung und für/gegen stationäre Überwachung sowie die Beratung der Eltern und Patienten und Patientinnen über das Verhalten in den Folgetagen sowie die Rückkehr zu Schule und Sport, sowie das frühzeitige Erkennen eines Risikos für oder eines bereits bestehenden Post-Concussion Syndroms.

Methoden: Durchgeführt werden zwei online Umfragen an 88 kinderchirurgischen und an 318 pädiatrischen Kliniken deutschlandweit. Die erste erfasst das institutionelle Vorgehen bei leichtem SHT:

1. Liegt in der Klinik eine SOP zum Vorgehen bei leichtem SHT vor;
2. Wie häufig wird eine Bildgebung veranlasst;
3. Wie häufig wird eine stationäre Überwachung veranlasst;
- 3a. Für welchen Zeitraum werden die Patienten und Patientinnen in der Regel überwacht;
4. Welche Empfehlungen werden den Eltern für die Betreuung zu Hause ausgesprochen;
5. Existiert ein Nachsorgeangebot.

Die zweite Umfrage, ausgelegt für ärztliches Personal in den angeschriebenen Kliniken deckt folgende Bereiche zum leichten SHT ab:

1. Häufigkeit
2. Diagnosekriterien,
3. Akute Komplikationen,
4. Notfallbildgebung, (
5. Prävalenz des Post-Concussion Syndroms (PCS),
6. Risikofaktoren für ein PCS.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Abstracts beträgt die Rücklaufquote 29 % mit folgenden Zwischenergebnissen (in Auszügen): Eine SOP liegt in 76 % der Kliniken vor. Ein stationärer Aufenthalt wird in der Regel bei 75-100 % bei Kindern mit leichtem SHT veranlasst (Verweildauer 13-48 Stunden). In 68 % der Kliniken erhalten die Eltern bei der Entlassung in die ambulante Betreuung ein Informationsschreiben. Ein spezifisches Nachsorgeangebot besteht bei 11 %. Zur Umfrage für Ärzt:innen sind bislang 147 Fragebögen rückgelaufen. Bei der Frage zum Anteil der leichten SHT an allen SHT wurde von 62 % der teilnehmenden Ärzt:innen > 90 % als Antwort angegeben. 36 % geben an einen evidenzbasierten Algorithmus zur Indikationsstellung für eine Notfallbildgebung anzuwenden. Die Prävalenz des Post-Concussion Syndroms nach 3 Monaten wird von 38 % der Teilnehmenden auf 10 % eingeschätzt. Risikofaktoren für ein PCS waren 25 % der Teilnehmenden geläufig. Die Umfrage ist voraussichtlich noch bis Ende Mai geöffnet. Anschließend erfolgt die detaillierte Datenauswertung, deren Ergebnisse am Kongress umfassend vorgestellt werden können.

Schlussfolgerungen: Für das leichte SHT gibt es kein flächendeckend einheitliches Vorgehen zu Anamnese, Diagnosestellung, Prozedere und Beratung. Spezifische Nachsorgeangebote sind nur in wenigen Zentren etabliert. Das PCS scheint noch nicht hinreichend präsent als gesundheits-relevante Thematik in der Kinder- und Jugendmedizin. Die Entwicklung umfassender evidenzbasierter Standards kann dazu beitragen, die Versorgung nach leichtem SHT – von der Akutsituation über eine Frührehabilitation bis in die Langzeitnachsorge – zu strukturieren.



Idiopathic intracranial hypertension causes recurrent meningitis

Fabian Dannenberg^{1,2}, Petra Bittigau^{1,2}, Angela M. Kaindl^{1,2,3}, Horst von Bernuth^{2,4,5,6,7}, Ullrich-Wilhelm Thomale⁸

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Neurology, Berlin, Deutschland; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center for Chronically Sick Children, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute for Cell Biology and Neurobiology, Berlin, Deutschland; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Pulmology and Intensive Care, Berlin, Deutschland; ⁵Labor Berlin GmbH, Department of Immunology, Berlin, Deutschland; ⁶Berlin Institute of Health at Charité, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland; ⁷Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Deutschland; ⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Neurosurgery, Berlin, Deutschland

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) can result from meningitis. Sometimes neurosurgical intervention for cerebrospinal fluid (CSF) leaks lead to intracranial hypertension. Our patient demonstrates a third, reverse causality.

Our 17-year-old male patient suffered from 4 episodes of bacterial meningitis, with 4 different causative bacterial pathogens of the residing bacteria of the upper air way tract. During a trip to Australia, at 5 years of age, he had to be treated in intensive care unit for a pneumococcal meningitis. He had no history of head trauma or neurologic pathology. In 2013, he experienced his second meningitis, this time *Moraxella nonliquefaciens* as the most likely pathogen. A third meningitis developed in 2014 (*Streptococcus salivarius*).

Hereafter, the boy was presented to our outpatient clinic for pediatric immunology. We excluded Toll-like/ IL-1-receptor deficiencies, humoral immunodeficiency and complement deficiency. Given the fact that 3 different bacterial pathogens, all part of upper air way tract had caused episodes of meningitis, we suspected a CSF leak resulting in an ascending infection. However, by means of cranial (cMRI) and spinal magnetic resonance imaging, we could not demonstrate CSF leakage. A prophylactic antibacterial treatment with cotrimoxazol was initiated and there was no further infection for the next 6 years. In 2020, the boy suffered from a fourth episode of meningitis (*Streptococcus mitis*), most possibly due to a lack of weight adaptation of medication during adolescence.

Our neurosurgery team reevaluated previous cMRIs and found signs of CSF leakage like swelling of ethmoidal mucosa and bilateral fluid retention under the base of the skull near the jugular foramina. As fluid retention was more pronounced on the right side, a microsurgical jugular foramen patch using intraoperative neurophysiological monitoring was performed after recovery from meningitis. We performed cMRIs 1, 3 and 6 months after intervention, but recorded no sustained therapeutic effects. By means of cMRI after 6 months, signs of intracranial hypertension were demonstrated. An ophthalmoscopy revealed residues of papilledema but no acute swelling of the optic disk. Ocular coherence tomography and visual field test were normal. The boy's vision remained intact. Retrospectively, a reevaluation revealed that in 2016 an ophthalmologist had found signs of papilledema. Our patient received acetazolamide therapy for 6 weeks. Further ophthalmoscopies were normal. In this period, after being enrolled in primary school the boy had suffered from recurrent headaches.

In hindsight, this supports our hypothesis that the boy might have been suffering from primary IIH ever since. This resulted in CSF leaks at loci minores resistentiae for ascending bacterial infections. We initiated acetazolamide therapy for IIH and penicillin V as oral meningitis prophylaxis. We perform regular cMRIs und ophthalmologic exams to monitor treatment effectiveness. These future reassessments will elucidate if acetazolamide therapy suffices or if ventriculoperitoneal shunt placement is the better option.

Conclusion: Please do consider IIH in patients with recurring meningitis as a differential diagnosis.

Concussion Care Pathway – Erfahrung aus 2 Jahren Concussion Clinic am Dr. von Haunerschen Kinderspital

Johanna Wagner¹, Catherina Göttler¹, Gülsüm Männer¹, Nils Schönberg¹, Nicole Fabri¹, Maike Marx¹, Matthias Fabian Lechner¹, Anne-Sophie Holler², Alexandra Fröba-Pohl², Oliver Muensterer², Florian Heinen¹, Michaela Veronika Bonfert¹

¹LMU Klinikum, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Pädiatrische Neurologie und LMU Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderchirurgische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: In Deutschland erleiden jährlich ca. 90.000 Kinder eine Gehirnerschütterung/ leichtes Schädel-Hirn-Trauma (SHT). Bei der überwiegenden Mehrheit tritt keine relevante intrakranielle Komplikation ein und die Symptome klingen innerhalb einiger Tage ab. Dennoch ist bei einer relevanten Patientenzahl mit einer Symptompersistenz zu rechnen (Post Concussion Syndrom (PCS)). Bisher ist kein zuverlässiges Instrument verfügbar, welches die komplexe Symptomatik nach leichtem SHT zufriedenstellend umfassend abbildet und eine Prognose über den akuten, subakuten und mittel- bis langfristigen klinischen Verlauf ableiten lässt.

Methodik und Ziele: Die erste pädiatrische Concussion Clinic im deutschsprachigen Raum bildet einen interdisziplinären Versorgungsweg ab, der die neuropädiatrische Beurteilung, Beratung und wenn indiziert Nachsorge und Frührehabilitation von Kindern, die mit Schädelhirntrauma aller Schweregrade in unserer Klinik vorgestellt werden, strukturiert ermöglicht. Durch begleitende klinische Studien soll dazu beigetragen werden, frühzeitig das individuelle bio-psycho-soziale Risikoprofil von Kindern und Jugendlichen nach SHT standardisiert erfassbar zu machen. Das Portfolio umfasst Studien zum Stellenwert von Untersuchungen zur Haltungskontrolle (Balance Error Scoring System, Force Plate, markerlose 3D Posturographie), des Geruchssinns, der transkraniellen Dopplersonographie, Fluid Biomarker, advanced Neuroimagingmethoden sowie zu psychologisch-psychiatrischen Auswirkungen des SHT inkl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wird langfristigen Einschränkungen in Gesundheit und Lebensqualität in einer besonders vulnerablen Phase des Lebens effektiv vorgebeugt werden können.

Ergebnisse: Von 01.09.2020 bis 31.3.2022 wurden 3.321 Patienten und Patientinnen mit Kopfverletzungen in der Notaufnahme versorgt: ICD10 S00 (n=698), S01 (n=1118), S02 (n=29), S06 (n=632) und andere (n=844). Von den 632 Patienten und Patientinnen mit SHT (S06) wurden 494 (86 %) ambulant betreut, 128 (22 %) stationär aufgenommen und 10 in andere Kliniken verlegt. In 381 Fällen war das neuropädiatrische Concussion Team direkt in die Betreuung involviert. Bei steigender Verfügbarkeit ärztlicher Ressource konnte über den Zeitraum die Rate von Inanspruchnahme des Angebots kontinuierlich auf aktuell >90 % erhöht werden. Die Eltern nehmen das Angebot überwiegend positiv auf. Im gleichen Zeitraum wurden 112 Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für oder bereits bestehendem PCS in der spezialisierten Sprechstunde vorstellig – zur Nachsorge, Beratung und Therapie im Team aus Neuropädiatrie, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Neuropsychologie, Physiotherapie und Ergotherapie. Weiter detaillierte Daten zum Versorgungsbedarf werden zum Kongress präsentiert werden können.

Schlussfolgerungen: Die Daten heben die Bedeutung des kindlichen SHT im klinischen Alltag hervor. Sie verdeutlichen den Ressourcenbedarf, der zur interdisziplinären Versorgung im Rahmen einer pädiatrischen Concussion Clinic notwendig wird. Die erlangte klinische Erfahrung ebenso wie der Stand der Forschung bestätigen, dass der Beratungsbedarf nach kindlichem SHT hoch ist und das kindliche SHT bei Symptompersistenz ein komplexes Krankheitsbild darstellt. Um im klinischen Alltag bzgl. „return-to-school“ und „return-to-sport“ adäquate Empfehlungen aussprechen zu können, um Re-Traumata und Langzeitfolgen zu minimieren, bedarf es fundierter Daten und adäquater Untersuchungsinstrumente, die im Setting der interdisziplinären Concussion Clinic über die gesamte Altersspanne und Verlaufs-dynamik strukturiert erhoben werden können (Überblick zu den einzelnen Studien kann am Kongress präsentiert werden). Insbesondere technische Innovationen wie markerlose 3-D-Posturographie könnten in Zukunft Fortschritte beim frühzeitigen Erkennen von Hochrisikokindern erzielen und helfen Therapiestrategien zu entwickeln und zu optimieren.



822

Diabetische periphere Neuropathie im Kindesalter - Quantitativ Sensorische Testung und Corneale Confokale Mikroskopie als Methoden zur Früherkennung

Lynn Eitner¹, Sena Bilen², Johanna Grabowski², Christoph Maier², Robin Denz³, Marc Schargus⁴, Dietrich Sturm⁵, Cornelia Köhler¹, Eggert Lilienthal⁶, Thomas Lücke¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Neuropädiatrie, Bochum, Deutschland;

²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ³Ruhr-Universität

Bochum, Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Bochum, Deutschland; ⁴Asklepios Augenklinik Nord-Heidberg, Hamburg, Deutschland; ⁵Agaplesion Bethesda - Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Wuppertal, Deutschland;

⁶Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Diabetologie, Rheumatologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Bei ca. einem Drittel der Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 waren bereits im Kindesalter Zeichen einer subklinischen, subjektiv oftmals nicht bemerkten diabetogenen Polyneuropathie (dPNP) nachweisbar [1]. Es fanden sich eine verlängerte Nervenleitgeschwindigkeit sowie in der Quantitativen sensorischen Testung (QST) signifikant erhöhte Detektionsschwellen für mechanische Stimuli und Vibrationsreize als Beleg für eine Large Fiber Neuropathie (LFN) [1]. Kürzlich konnte eine andere Arbeitsgruppe morphometrisch eine Reduktion der cornealen Innervation mittels Cornealer Confokaler Mikroskopie (CCM) nachweisen, was eher für eine Small Fiber Neuropathie (SFN) sprechen würde [2]. Diese Methoden sind unterschiedlich aufwändig und unterscheiden sich in ihrer Aussagekraft. Unklar ist, ob diese Methoden verschiedene oder gleichartige Veränderungen der peripheren Nerven bei Kindern und Jugendlichen zeigen.

Fragestellung: Wie eng korrelieren morphometrische Veränderungen der kleinen Nervenfasern der Cornea mit den Detektionsschwellen in der Haut?

Methoden: In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden bei bislang 40 Jugendlichen (50 % weiblich; Alter 14±2 Jahre, Therapie: n=13 ICT-Schema, n=27 Insulinpumpe) mit gesichertem Diabetes mellitus Typ 1 (Erkrankungsdauer 5±4,3 Jahre) und 30 gesunden Probanden (15 weiblich; Alter 14±2 Jahre) eine standardisierte klinisch neurologische Untersuchung und eine apparative Diagnostik bezüglich Nervenfunktionsstörungen (QST nach DFNS-Protokoll an beiden Füßen) und morphologischer Veränderungen des subbasalen kornealen Nervenplexus (CCM) durchgeführt und ausgewertet. Statistik: t-test, Chi-Quadrat Test.

Ergebnisse: 2/40 Jugendliche beschrieben gelegentliche schmerzhaftige Symptome passend zu einer peripheren Neuropathie. Jedoch haben nur 20 % (8/40) normwertige Befunde in der QST. Detektionsschwellen für thermische (WDT: p<0,05, TSL: p<0,01, CDT: p<0,01, mindesten ein Wert pathologisch: 55 %), taktile Reize (MDT: p<0,001, 48 % pathologisch) und Vibration (VDT: p<0,001, 50 % pathologisch). Auch die korneale Nervenfasernlänge war verringert (13,6±3,2 vs. 15,1±2,1 bei Gesunden; p>0,05; 45 % pathologisch), ebenso Nervenfaserverzweigungsdichte (20,5±13 vs. 32±15,2; p>0,01) zwischen den Patienten und Patientinnen und den Gesunden. QST und CCM-Werte korrelierten nicht (p-Werte zw. 0,5-0,9), von den 8 Patienten und Patientinnen mit normaler QST hatten 3 abnormale CCM-Werte (SFN: QST: 22, davon 13 normale CCM).

Schlussfolgerungen: Beide Methoden zeigen, dass bis zu 50 % der Jugendlichen, fast ausnahmslos ohne spürbare Symptome, bereits morphologische Veränderungen oder funktionelle Einschränkungen haben, die als incipiente PNP zu werten sind. Trotz vergleichbarer Häufigkeit abnormaler Werte scheinen beide Methoden unterschiedliche Facetten der peripheren dPNP widerzuspiegeln. In Folgestudien ist deren jeweilige klinische und pathophysiologische Relevanz weiter abzuklären.

Literatur:

1. Blankenburg et al. 2010. Pain, 149: 76–88.
2. Ferdousi et al. 2019. Scientific Reports, 9:8758.

Herzfrequenzvariabilität bei Kindern und Jugendlichen mit Post-COVID19-Syndrom - Vorstellung relevanter Fallbeispiele

Lynn Eitner¹, Johannes Dietrich², Christoph Maier³, Anne Schlegtendal³, Folke Brinkmann³, Michaela Schwarzbach³, Thomas Lücke¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Neuropädiatrie, Bochum, Deutschland;

²Universitätsklinikum St. Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Diabetologie, Bochum, Deutschland; ³Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Kardiovaskuläre autonome Neuropathien verursachen in der Regel unspezifische Beschwerden und werden aufgrund dessen häufig erst spät diagnostiziert [1;2]. Sie kommen auch im Kindes- und Jugendalter vor und treten insbesondere bei bestimmten chronischen Erkrankungen, wie z. B. dem Diabetes mellitus auf.

Einzelne Fallberichte zeigen, dass dieses Phänomen auch bei Patienten und Patientinnen mit Post-COVID 19-Syndrom vorkommen kann, darunter auch bei Jugendlichen ohne sonstige Organmanifestationen [3].

Ziele: Ziel des Beitrages ist, anhand von prototypischen Fallbeispielen von Kindern und Jugendlichen mit Post-COVID 19-Syndrom Untersuchungsergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse darzustellen.

Fragestellung: Könnte die Ursache für Beschwerden, wie z. B. ausgeprägte Abgeschlagenheit und Schwindel bei Kindern und Jugendlichen mit einem Post-COVID 19-Syndrom in einer autonomen Dysbalance liegen?

Methoden: Diese Untersuchung ist eine nichtinvasive und nichtisotopische Methode zur Diagnostik und Stratifikation einer autonomen Neuropathie. Es werden während der Ableitung eines EKGs verschiedene nicht belastende Manöver zur Untersuchung der parasympathischen und sympathischen Funktion durchgeführt (in Ruhe, bei tiefer Atmung, kurz nach dem Aufstehen aus dem Liegen – Ewing-Test – und unter Valsalva-Manöver). Es werden statische Maße für die Herzfrequenzvariabilität ermittelt.

Ergebnisse: Von 15 Kindern und Jugendlichen, die wegen anhaltender Erschöpfung und subjektiv deutlicher Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, trotz unauffälliger Organfunktion (Herz, Lunge) eine Messung der Herzfrequenzvariabilität erhalten haben, wiesen ein Drittel (35 %) Auffälligkeiten im Sinne einer sympathischen Dysfunktion auf.

Schlussfolgerungen: Offenbar könnte bei einer Subgruppe von Patienten und Patientinnen mit eher funktionellen Post-COVID 19-Beschwerden autonome Dysfunktionen einen Teil der Beschwerden erklären, weshalb ein diesbezügliches Screening sinnvoll erscheint.

Literatur:

1. Fisher et al. 2017. Diabetes Metab Syndr Obes, 6;10:419-434
2. Verrotti et al. 2009. Eur J Endocrinol, 161(6):811-8
3. Dani et al. 2021. Clinical Medicine 2021 Vol 21, No 1: e63–7



830

Eignung von EEG-Verfahren mit reduzierter Informationsdichte für die Anfallserkennung

Moritz Tacke¹, Karl Reiter², Florian Heinen¹, Victoria Lieftüchter², Ingo Borggräfe¹

¹Dr. von Haunersches Kinderspital München, Neuropädiatrie, München, Deutschland; ²Dr. von Haunersches Kinderspital München, Pädiatrische Intensivmedizin, München, Deutschland

Hintergrund: In der pädiatrischen Intensivmedizin wird das EEG vermehrt im Monitoring-Betrieb verwendet. Dabei ist aus verschiedenen Gründen die Informationsdichte der Aufzeichnungen geringer als im epileptologischen Routine- und Monitoringbetrieb: Für die klinische Überwachung der Patienten und Patientinnen auf Anfälle stehen nur eingeschränkte Ressourcen zur Verfügung. Häufig werden EEG-Verfahren mit reduziertem Elektrodensatz verwendet. Der Einfluss auf die Erkennung von Anfallsmustern ist nicht genau bekannt.

Ziele: Die Abschätzung der Eignung von EEG-Verfahren mit reduzierter Informationsdichte auf die Anzahl erkannter Anfallsmuster.

Methoden: EEG-Aufzeichnungen aus dem epileptologischen EEG-Videomonitoring wurden als Goldstandard verwendet. Hieraus wurden 95 EEG-Sequenzen mit Anfallsmustern und 95 Kontroll-Sequenzen ausgewählt, deren Informationsdichte vor der verblindeten Auswertung schrittweise reduziert wurde. Die Sensitivität und Spezifität für die Anfallserkennung wurde sowohl für EEGs mit dem vollen Elektrodensatz, aber ohne weitere klinische Informationen, als auch für eine reduzierte EEG-Montage mit acht Elektroden, ebenfalls ohne weitere klinische Informationen, berechnet.

Ergebnisse: Ohne weitere klinische Informationen reduzierte sich die Sensitivität für die Anfallserkennung auf 0.76. Eine zusätzliche Reduktion der Elektrodenzahl führte zu einer weiteren Reduktion auf 0.65. Die Spezifität blieb im wesentlichen unverändert bei 0.97 respektive 0.96.

Schlussfolgerungen: Die Reduktion der Informationsdichte im EEG führt zu einer Verringerung in der Sensitivität für die Erkennung von Anfallsmustern.

852

Automatisierte Analyse von Kopf- und Gehirnumfang an MR-Datensätzen im Altersverlauf

Jasmin Klischat¹, Marko Wilke¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Der Kopfumfang im Kindesalter gilt als grundlegender biometrischer Parameter für das Gehirnwachstum und ist sowohl im Längs- wie auch im Querschnittssetting interessant, da er eng mit dem intrakraniellen Volumen korreliert. Der Goldstandard der Kopfumfangsmessung, die manuelle Maßband-Messung, ist allerdings fehleranfällig und erlaubt keine Aussagen über die „treibende Kraft“, was zum Beispiel in der Abgrenzung einer Makrozephalie zu einem Hydrozephalus relevant ist. Die Relationen von Kopf- und Gehirnumfang ändern sich im zeitlichen Verlauf, aber eine systematische Gegenüberstellung als Funktion des Alters existiert bisher nicht. Attraktiv wäre daher eine automatisierte Methode zur Kopf- und Gehirnumfangsbestimmung anhand von MRT-Daten.

Ziele: Entwicklung und Evaluation eines automatisierten Algorithmus zur Bestimmung von Kopf- und Gehirnumfang anhand von MRT-Daten.

Fragestellung: Der neuentwickelte Algorithmus soll unter folgenden Aspekten betrachtet werden: Validität: automatisierte Bestimmung des Kopfumfangs im Vergleich zum Goldstandard. Reliabilität: Stabilität von wiederholten Messungen. Plausibilität: Darstellung von Kopf- und Gehirnumfang als Funktion des Alters.

Methoden: Für die Studie standen T1-gewichtete 3D-Datensätze von 2013 gesunden Probanden und Probandinnen (0-86 Jahre) aus drei Datenbanken zur Verfügung. Bei 140 Probanden und Probandinnen lagen zusätzlich manuell ermittelte Kopfumfangswerte vor, sodass diese den Verifizierungsdatensatz darstellen. Außerdem wurde ein Test-Retest-Datensatz aus 120 Datensätzen von drei gesunden Probanden und Probandinnen analysiert. Der Algorithmus basiert in Teilen auf Routinen aus SPM12; er läuft in Matlab und imitiert die manuelle Kopfumfangsmessung, indem eine konvexe Hülle um axiale Schnitte gelegt wird, die drei vordefinierte Referenzpunkte schneiden muss. Um Positionierungsunterschiede auszugleichen, werden 40 Kippungen des Kopfes simuliert und analysiert. Aus allen Messungen wird der Maximalwert genommen. Zusätzlich erfolgt durch eine Segmentierung die Separierung des Gehirns in verschiedene Gewebeklassen, wodurch analog zum Kopfumfang der zugehörige Gehirnumfang bestimmt werden kann.

Ergebnisse:

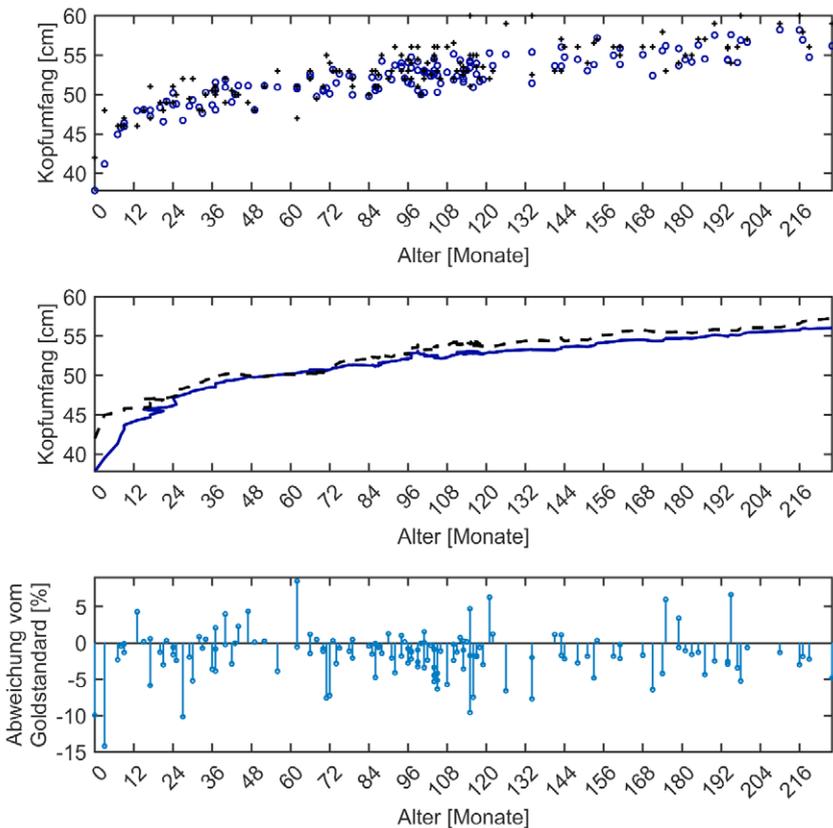


Abb. 1: Goldstandard versus MRT Algorithmus als Funktion des Alters im Validierungsdatensatz. Beide Werte korrelieren sehr hoch ($\rho = 0.872$, Spearman-Korrelation), und die mittlere absolute Abweichung vom Mittelwert liegt bei 1.9%. In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt (blau=MRT Algorithmus; schwarz=Goldstandard); In der mittleren Grafik ist der Trend durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (blaue Linie=MRT Algorithmus; schwarze, gestrichelte Linie=Goldstandard); Filterbreite 15.

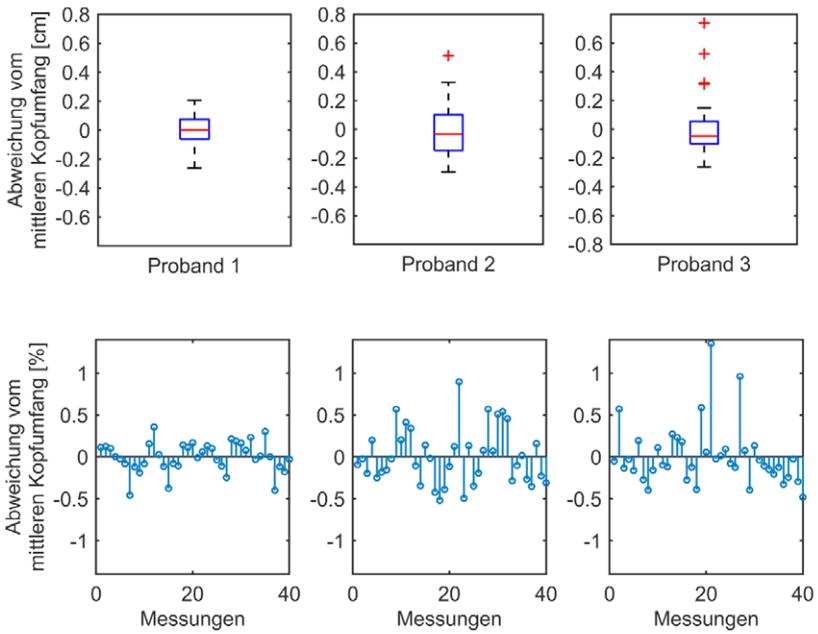


Abb. 2: Test-Retest-Datensatz. Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC): 0.99.

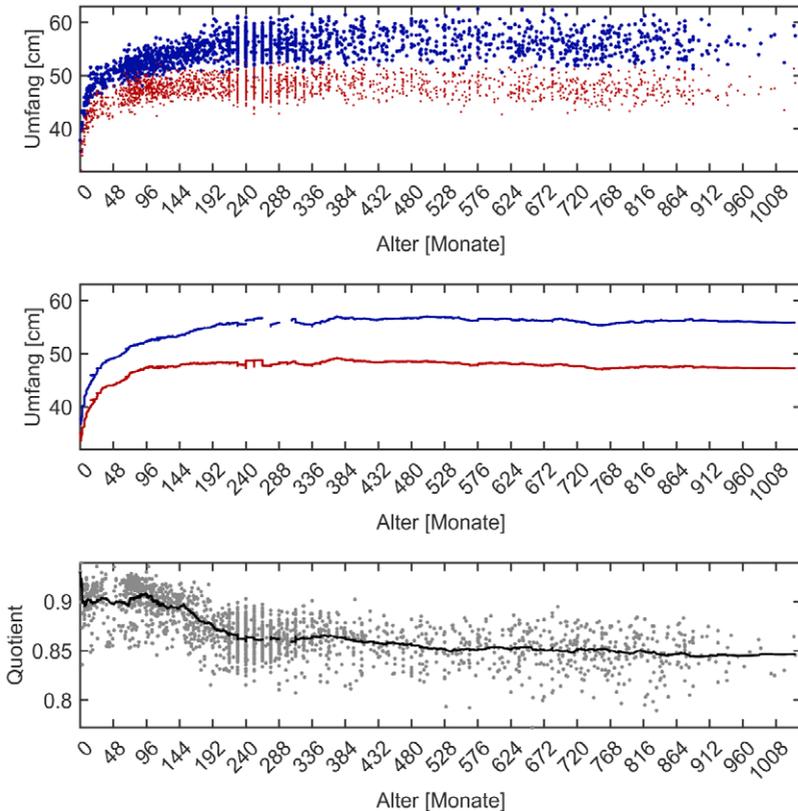


Abb. 3: Kopf- und Gehirnvolumen als Funktion des Alters. In der oberen Grafik sind die Rohdaten dargestellt (blau=Kopfvolumen; rot=Gehirnvolumen); In der mittleren Grafik ist der Trend durch einen simple-moving-average-Filter beschrieben (blaue Linie=Kopfvolumen; rote Linie=Gehirnvolumen); In der unteren Grafik sind die Rohdaten des Quotienten (Gehirnvolumen / Kopfvolumen) und der Trend durch besagten Filter dargestellt. Filterbreite jeweils 70.

Schlussfolgerungen: Der von uns entwickelte Algorithmus zeigt bezüglich der automatisierten Kopfvolumensbestimmung im Vergleich zum Goldstandard (manuelle Messung) eine hohe Validität. Beide Werte zeigen eine sehr hohe Übereinstimmung und im Mittel liegt die absolute Abweichung bei knapp 2 %. Ebenso zeigte sich eine exzellente Reliabilität der Ergebnisse bei multiplen Messungen, mit einem extrem hohen Intraklassenkorrelations-Koeffizienten. In der Analyse von Alterseffekten zeigt sich das Potential der Methode, da erstmalig Normwerte für das Verhältnis von Kopf- und Gehirnvolumen erstellt werden können. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für die Interpretation von physiologischen wie auch pathologischen Veränderungen im Kindes- und Erwachsenenalter, zum Beispiel für die Einordnung einer Makrozephalie bei benigner Erweiterung der externen Liquorräume im Säuglingsalter.



864

Neurophysiological mechanisms of neuromodulation via repetitive neuromuscular magnetic stimulation targeting the upper trapezius muscles in migraine patients

Corinna Börner^{1,2,3}, Erik Zaidenstadt¹, Severin Schramm^{2,3}, Miriam Reichert^{2,3}, Ari Hauser¹, Amelie Amann¹, Maximilian Frohnmüller¹, Matthias F. Lechner¹, Sandro M. Krieg⁴, Florian Heinen¹, Mirjam N. Landgraf¹, Nico Sollmann^{2,3,5}, Michaela V. Bonfert¹

¹LMU Hospital, Dr. von Hauner Children's Hospital, Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine and LMU Center for Children with Medical Complexity, Munich, Deutschland; ²Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ³TUM-Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ⁴Department of Neurosurgery, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ⁵Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Ulm, Ulm, Deutschland

Background: Migraine is a common, primary headache disorder affecting approximately 12 % of the population. Besides pharmacological approaches, there is a distinct lack of non-invasive, non-pharmacological treatments. Repetitive neuromuscular magnetic stimulation (rNMS) targeting to the upper trapezius muscles (UTMs) has demonstrated beneficial effects in episodic migraine.

Aims: There is a need for randomized, sham-controlled, and multiparametric diagnostic studies proving the efficacy of rNMS and identifying its mechanisms of action on the peripheral as well as the central level, hypothesized to be delivered via the trigemino-cervical complex. Here, we present the protocol of the MagMig study (DRKS00024470), which aims to fill this gap in evidence.

Methods: We are recruiting patients with frequent episodic migraine, who are between 18 and 35 years old and have at least one myofascial trigger point (mTrP) in the UTMs as sign of muscular involvement very frequently reported in patients with migraine. During the entire course of the study, participants are tracking their headache and neck pain frequency, incl. intensity, duration, and location as well as intake of acute medication. Subjects are randomly allocated to receive verum treatment with a rNMS device (Zimmer MedizinSysteme GmbH, Neu-Ulm, Germany) or sham treatment with a device incapable of inducing electro-magnetic fields. Both devices elicit the same sounds, and all procedures are held similar to the verum group.

The intervention consists of 6 rNMS sessions within 2 weeks. Stimulation is targeting the UTM bilaterally while the participant is lying in prone position on a massage couch. The stimulation protocol is 20Hz, 7s on-time, 10s off-time, 15min/side. Pain pressure thresholds are measured above mTrPs and two reference points on each side (1/3 and 2/3 of the distance between C7 and the acromio-clavicular joint) at the end of a 3-month baseline period (BL), before and after each rNMS session, one week after treatment (FU1), and at the 3-month follow-up (FU12).

In addition, the following diagnostic assessments are performed at BL, FU1 and FU12: (1) manual assessment of the UTM incl. mTrP, (2) UTM sonography, (3) MR imaging of UTM (T2 mapping), (4) navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) to identify the cortical representation of UTM, (5) functional MRI, and (6) arterial spin labeling (ASL) sequence of the brain.

Additionally, the following questionnaires are used: (1) Migraine Disability Assessment Score (MIDAS), (2) Headache Impact Test (HIT-6), (3) Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV), (4) Stressverarbeitungs-Fragebogen (SVF), (5) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and (6) a customized lifestyle questionnaire.

Impact: Outcomes of the MagMig study may pave the way not only to better understand rNMS' mode of action but also allows other populations to benefit from the rNMS treatment. This might be especially important for the pediatric cohort with headache disorders, which is strongly dependent on the offer of non-invasive, non-pharmacological treatment options.

Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen mit Cerebralparese: eine populationsbasierte Studie

Lena Bischoff¹, Sandra Hunziker², Anne Tscherner², Christoph Künzle¹

¹Ostschweizer Kinderspital, Kinderneurologie-Entwicklungspädiatrie-Rehabilitation, St. Gallen, Schweiz; ²Universität Bern, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Bern, Schweiz

Hintergrund: Schmerzen sind bei Kindern mit Cerebralparese (CP) häufig. Sie stellen eine erhebliche Einschränkung der Teilhabe und der Lebensqualität dar. In der Schweiz gibt es keine Studien zu Schmerzen bei Kindern mit CP.

Ziele: Gründliche Kenntnisse über die Häufigkeit, die Art und die Begleiterkrankungen von Schmerzen sind erforderlich, um das derzeitige Betreuungsmanagement zu optimieren, Schmerzen zu vermeiden, die Teilhabe zu erhöhen und die Lebensqualität zu verbessern.

Fragestellung: Schmerzhäufigkeit, -art, -intensität, -lokalisation, -therapie, Häufigkeit von Schmerzkomorbiditäten (Schlafstörungen, Muskeltonus, Aufmerksamkeit, emotionale Beeinträchtigung und Lebensqualität) und Einschränkungen der Partizipation bei Kindern und Jugendlichen mit Cerebralparese.

Methoden: 135 CP-Patienten und Patientinnen (2-16 Jahre), die im Schweizer CP-Register in St. Gallen registriert sind, wurden zu einer Umfrage über Schmerzen eingeladen. Der Fragebogen basiert auf einem Fragebogen für die Schmerzstunde am Ostschweizer Kinderspital. Er wird von den Eltern oder von den Jugendlichen selbst (12-16 Jahre, adaptierte Version) beantwortet, sofern sie dazu aufgrund ihres motorischen und kognitiven Entwicklungsstands in der Lage sind. Es wird zwischen akuten und chronischen Schmerzen unterschieden. Erfasst werden Häufigkeit, Art, Intensität, Lokalisation, Auslöser und Therapie der Schmerzen in den letzten 12 Monaten. Die Einschränkung der Teilhabe aufgrund von Schmerzen wird ebenfalls erfragt. Ausserdem wird die Häufigkeit von Schmerzkomorbiditäten (beispielsweise betreffend Schlafstörungen, Muskeltonus, Aufmerksamkeit, emotionale Beeinträchtigung und Lebensqualität) erfasst.

Ergebnisse: 35 von 82 Kindern/Jugendlichen mit CP (42.7 %) gaben an, Schmerzen zu haben, davon 11 (33.3 %) chronische Schmerzen. Schmerzen in den Beinen waren am häufigsten und stärksten. Körperliche Aktivität verschlimmerte die Schmerzen bei 50 % der Probanden. Bemerkenswert ist, dass im Schweizer CP-Register deutlich weniger Schmerzen angegeben werden. 60 % der Patienten und Patientinnen fühlen sich in Bezug auf die Schmerzen nicht immer gut betreut von ihrem Behandlungsteam und 80 % davon wünschen sich eine bessere diagnostische und therapeutische Unterstützung.

Schlussfolgerungen: Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen mit CP aus St. Gallen sind häufig und sollten konsequent erfasst und behandelt werden. Ein angepasster Fragebogen für junge CP-Patienten und Patientinnen ist dabei hilfreich.

Pseudohypoparathyreoidismus Typ Ia: Neurologische Manifestation eines endokrinen Krankheitsbildes.

Boris Gebhardt¹, Christoph Merz¹, Hagel Yasmin², Silja Robling³

¹MVZ Gelnhausen/ Main Kinzig Kliniken Gelnhausen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie und Endokrinologie, Gelnhausen, Deutschland; ²Main Kinzig Kliniken Gelnhausen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie und Endokrinologie, Gelnhausen, Deutschland; ³Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland

Hintergrund: Endokrine Störungen können sich mit neurologischen Symptomen manifestieren. Dies trifft insbesondere auf Störungen der Calcium- und Phosphatregulation im Rahmen hereditärer Störungen des Parathormonstoffwechsels als Hyper-, Hypo- oder Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) zu. PHP-Patienten und -Patientinnen weisen hierbei ein gro-



ßes Spektrum neurologischer Erkrankung auf, das von Epilepsie über Spasmen bis hin zu Bewegungsstörungen reicht. Die Kenntnis der komplexen pathophysiologischen Zusammenhänge bei PHP ist wichtig, Fehldiagnosen und langfristige Komplikationen für die Patienten und Patientinnen zu vermeiden.

Fallbeispiel: Wir berichten über eine 15 Jahre alte Patientin, welche im Rahmen eines Anfallsgeschehens akut in unserer Klinik aufgenommen wurde. Die aus Moldau stammende Familie war seit 2 Jahren in Deutschland, die Anamnese und Bewertung von Vorbefunden aufgrund der Sprachbarriere erschwert. Seit Geburt wurde über Probleme, unter anderen Krampfanfälle, berichtet. Es bestände die Diagnose einer Tuberösen Sklerose sowie eine Epilepsie ohne antikonvulsive Medikation, da diese nicht vertragen wurden. Darüber hinaus bestünde eine geistige Beeinträchtigung. Vor kurzem war eine Vorstellung in einem Epilepsiezentrum erfolgt. Bereits bei der initialen Blutentnahme fiel eine Hypocalciämie sowie eine Hyperphosphatämie auf, welche auf eine fehlende Parathormonwirkung schließen ließ und mit dem Nachweis eines deutlich erhöhten Parathormons zur Diagnose eines Pseudohypoparathyreoidismus führte. Im Verlauf konnte die Diagnose des PHP durch Nachweis des heterozygoten Vorliegens der pathogenen Variante c.518_523del (p.Asp173Valfs*11) im GNAS-Gen gesichert werden. In der körperlichen Untersuchung fanden sich eine Calcinosis cutis sowie Verkalkungen der lumbalen Rückenmuskulatur. In der cCT waren ausgeprägte Verkalkungen der Basalganglien sowie subkortikale rindennahe Verkalkungen nachweisbar sowie in der cMRT auch gliotische Veränderungen der Basalganglien sowie des Thalamus. Klinisch zeigte die Patientin Tetanien sowie epilepsieverdächtige Anfälle, die nach Normalisierung des Calciumspiegels sistierten. Im EEG fand sich eine Allgemeinveränderung II° mit generalisierten Theta-Bursts. Unter Calciumsubstitution normalisierte sich das EEG. Klinisch bestanden paroxysmale Torsionsdystonien sowie Dyskinesien, welche nicht auf eine Gabe von Calcium sowie von L-DOPA/Benserazid ansprachen, sich jedoch nach Clonazepam-Gabe besserten. Die Patientin litt sowohl unter neuropathischen Schmerzen des linken Beines als auch einer latenten linksseitigen Schwäche. Diese wurde im Zusammenhang mit den Verkalkungen der linksseitigen paravertebralen Rückenmuskulatur gesehen. Als weitere für das Krankheitsbild typische Merkmale fanden sich eine leichte Intelligenzminderung sowie ein hypergonadotroper Hypogonadismus.

Diskussion: Der dargestellte Fall zeigt exemplarisch die neurologische Manifestation eines PHP in seiner maximalen klinischen Präsentation der hereditären Albright'schen Osteodystrophie. Anamnestisch bestanden bereits sehr früh hypocalciämische Tetanien, welche auf Calciumsubstitution ansprachen, jedoch nicht zur Diagnosefindung führten. Aufgrund der für PHP typischen Hyperphosphatämie, welche nicht erkannt und therapiert wurde, kam es unter Calcium-Substitution zur einer Steigerung des Calcium-Phosphat-Produktes, welches die Neigung zur Gewebeverkalkungen des ZNS, der Haut sowie der Muskulatur noch zusätzlich förderte. Die für das Krankheitsbild typischen Verkalkungen der Basalganglien stellen hierbei die Ursache der hyperkinetischen Bewegungsstörung dar. Die subkortikalen Verkalkungen führten wahrscheinlich zur Fehldiagnose der Tuberösen Sklerose.

Schlussfolgerungen: Die initiale neurologische Präsentation der hypocalciämische Tetanien, in Kombination mit einer Hyperphosphatämie stellen das pathognomische Muster einer fehlenden Parathormonwirkung dar. Die weiterführende Bestimmung von Parathormon ist zielführend zur Differenzierung des Krankheitsbildes und Einleitung einer adäquaten Therapie. Die Calciumsubstitution ohne Therapie der Hyperphosphatämie begünstigte die sekundäre Gewebeverkalkung und führte zu dem hier exemplarisch präsentierten endokrinologischen und neurologischen Krankheitsbild.

Long term effects of bilateral pallidal stimulation on quality of life of pediatric patients with dyskinetic cerebral palsy (STIM-CP): A prospective single-arm multicenter study

Anne Koy¹, Andrea Kühn², Julius Huebl³, Gerd-Helge Schneider⁴, Anne van Riesen⁵, Matthias Eckenweiler⁶, Cornelia Rensing-Zimmermann⁷, Volker Arnd Coenen⁸, Joachim K. Krauss⁹, Assel Saryyeva⁹, Hans Hartmann¹⁰, Martin Häussler¹¹, Jens Volkmann¹², Cordula Matthies¹³, Annette Horn¹⁴, Alfons Schnitzler¹⁵, Jan Vesper¹⁶, Alireza Gharabaghi¹⁷, Daniel Weiß¹⁸, Andrea Bevot¹⁹, Warren Marks²⁰, Angela Pomykal²⁰, Elegast Monbaliu²¹, Reinhild Prinz-Langenohl²², Veerle Visser-Vandewalle²³, Jochen Wirths²³, Petra Schiller²⁴, Martin Hellmich²⁴, Lars Timmermann²⁵

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Charite, Berlin, Deutschland; ³Klinik Bogenhausen, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁴Klinik für Neurochirurgie, Charite, Berlin, Deutschland; ⁵Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁶Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁷Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁸Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁹Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ¹⁰Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ¹¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ¹²Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ¹³Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ¹⁴Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁵Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁶Klinik für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁷Klinik für Neurochirurgie und Neurotechnologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁸Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²⁰Department of Neurology, Cook Children's Medical Center, Fort Worth, United States; ²¹Department of Rehabilitation Sciences, Brugge, Belgium; ²²Zentrum für Klinische Studien, Köln, Deutschland; ²³Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; ²⁴Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Medizinische Fakultät, Universität Köln, Köln, Deutschland; ²⁵Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen/Marburg, Marburg, Deutschland

Background: Deep brain stimulation of the globus pallidus internus (GPI-DBS) can be effective in patients with dyskinetic cerebral palsy (DCP), but treatment outcome is often less than in patients with inherited isolated dystonia. However, GPI-DBS can be associated with improvements in quality of life outcomes and function, even in patients without any overt changes in dystonia severity, but effects can often be delayed. Therefore, a comprehensive assessment of short- and long-term effects is necessary to assess the full treatment outcome.

Aims: STIM-CP is a prospective single-arm multicenter study to investigate the effects of GPI-DBS on motor and non-motor domains in pediatric patients with pharmacorefractory dyskinetic cerebral palsy (DCP) on the short- and long term follow-up.

Methods: 16 Patients with DCP due to perinatal asphyxia (age 7-18 years) were recruited by seven clinical sites in order to systematically assess motor and non-motor domains before and after GPI-DBS. Follow-up was up to 36 months after implantation. Outcome parameters included quality of life (Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities/CPCHILD), and severity of dystonia and chorea (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale movement score/BMFDRS-M; Dyskinesia Impairment Scale/DIS).

Results: 16 patients were assessed at 12 months, and 14 patients at 24 months and 36 months after initial lead implantation. Outcome parameters were heterogeneous without a distinct further improvement on the long-term.



Conclusion: Despite improvements in individual patients, the evidence to recommend GPI-DBS as a routine therapy in pediatric DCP patients is not yet sufficient. Investigation of larger patient cohorts in a multicenter setting will provide more comprehensive information on DBS effects and outcome predictability in order to guide treatment decisions in these often-severely disabled DCP patients.

895

Two Children with Kleine-Levin Syndrom: Case Reports and Review of the literature

Aikaterini Karydi¹, Annikki Bertolini¹, Patrizia Kutz², Kevin Rostásy¹

¹Vest Children's Hospital, Department of Pediatric Neurology, Datteln, Deutschland; ²Vest Children's Hospital, Department of Neonatology, Pediatric Intensive Care and Sleep Medicine, Datteln, Deutschland

Introduction: With a prevalence of 1-4 cases/million KLS is a rare disorder characterized by relapsing-remitting episodes of hypersomnia, cognitive and behavioral disturbances. The "sleeping beauty syndrome" is defined as follows (ICSD-3, all criteria must be met): At least 2 recurrent episodes of excessive sleepiness and sleep duration (2 days-5 weeks); Episodes at least once every 18 months, usually >1/year; Normal alertness, cognitive function, behavior, and mood between episodes; At least one of the following during episodes: Cognitive dysfunction, altered perception, eating disorder, disinhibited behavior; hypersomnolence and related symptoms not better explained by other diseases, use of drugs or medications.

Case report: A 10 y.o. male suffered in 16 months 5 episodes which lasted 5-10 days. Episodes begin abruptly with tiredness, flattened affect, he sleeps for 14-16 hours, has vivid dreams, hyperphagia, apathy, difficulty in writing, describes an altered perception. At the end of the episodes he cannot recall parts of them. Laboratory features were unremarkable. CSF status revealed hypocretin of 220pg/ml, Borrelia antibodies, oligoclonal bandy and neuronal autoantibodies were all negative. Awake and sleep-EEGs were normal. In an EEG with sleep deprivation discrete hypersynchronous activity over the left frontal region was found. The patient tested positive for HLA-DRB1*15, DQB1*06. A sleep study showed a light decreased sleep efficiency without periodic limb movements. Due to the frequent episodes he was started on Levetiracetam.

The second patient is a 11 y.o. male who has since the age of eight 3-4 episodes/year where he sleeps for around 15 hours, the rest of the day rests, shows regressive behavior, photophobia and phonophobia. EEGs: intermittent primarily generalized epileptic activity without clinical equivalent. He does not receive any medication yet. Brain MRI of both patients were normal.

Review of the literature: KLS is a disease with striking neuropsychiatric symptoms, there is no biomarker that might be helpful in the diagnosis or therapeutic management. It affects mainly teenagers with a male predominance presenting with the classic triad of hypersomnia, hyperphagia and hypersexuality in <50% of the cases, in addition to cognitive impairment, depersonalization, derealization or a dream-like status.

Triggers like infections, head trauma, alcohol consume and autoimmune processes are thought to be potential disease mechanisms. Brain functional imaging shows often hypoperfusion of the tempo-parietal junctions and diencephalon. KLS tends to spontaneously disappear after 8-13 years. Among other medications Lithium has shown to decrease frequency and duration of episodes. A Cochrane review of 257 studies for the pharmacological treatment found none that met their eligibility requirements, RCTs are urgently needed.

Conclusion: It is important to raise awareness about this debilitating disease, which is often misdiagnosed as a psychiatric disorder. Immunopathogenesis, genetics, biomarkers and pharmacological agents require further investigation.

Pseudo-Normalisierung der T2-hyperintensiven Marklagerveränderungen im Spätstadium der Metachromatischen Leukodystrophie

Pascal Martin¹, Gisela Hagberg^{2,3}, Thomas Schultz⁴, Uwe Klose⁵, Benjamin Bender⁶, Thomas Nägele⁵, Klaus Scheffler², Ingeborg Krägeloh-Mann⁶, Samuel Gröschel⁶

¹Universitätsklinikum Tübingen, Department für Neurologie und Epileptologie, Tübingen, Deutschland; ²Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Abteilung für Hochfeld-Magnetresonanz, Tübingen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz, Tübingen, Deutschland; ⁴Universität Bonn, B-IT und Institut für Informatik, Bonn, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Tübingen, Department für Diagnostische and Interventionelle Neuroradiologie, Tübingen, Deutschland; ⁶Kinderklinik Universitätsklinikum Tübingen, Department für Neuropädiatrie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen Mangel des lysosomalen Enzyms Arylsulfatase A verursacht wird und zu einer Anhäufung von Sulfatiden im zentralen Nervensystem führt, wodurch es zu einer fortschreitenden Zerstörung von Mikroglia und Oligodendrozyten kommt. Die daraus resultierende Demyelinisierung führt zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der motorischen und kognitiven Fähigkeiten. Als Korrelat der Demyelinisierung zeigen sich im MRT bereits früh im Balken und der weißen Substanz T2-hyperintense Signaländerungen, die sich von periventrikulär ausbreiten. Insbesondere beim spät-infantilen Typ, der innerhalb der ersten 2 Lebensjahre beginnt, zeigt sich ein relativ einheitliches Ausbreitungsmuster parallel zum Verlust der motorischen und kognitiven Funktion. Aufgrund neuer therapeutischer Optionen ist die Beurteilung des Krankheitsverlaufs anhand von objektivierbaren Parametern wie dem Ausmaß der Leukodystrophie sowie weiteren MR-Parametern von großem Interesse.

Ziele: Charakterisierung unterschiedlicher MR-Bildgebungstechniken bei Patienten und Patientinnen nach einer Normalisierung des T2-Signals im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf von metachromatischer Leukodystrophie.

Fragestellung: Bedeutet eine Normalisierung des T2-Signals eine Remyelinisierung im Krankheitsverlauf?

Methoden: In einer Kohorte von Kindern mit spät-infantiler MLD identifizierten wir 3 Patienten und Patientinnen im fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit schwerer neurologischer Symptomatik. Diese zeigten trotz der vorhandenen Symptome normale T2-Intensitäten in der weißen Substanz. Dies widerspricht dem aktuellen Verständnis des MRT-Verlaufs der Krankheit, nach dem in diesen Fällen ein hyperintenses Signal der weißen Substanz erwartet würde. Um dieses besondere Signalverhalten weiter zu untersuchen, ergänzten wir aktuelle MRT-Sequenzen an einem Siemens 3T Prisma zur weiteren Beurteilung mikrostruktureller Veränderungen (diffusionsgewichtete Sequenzen [DWI] inklusive des NODDI Models, quantitative Myelin-Wasser-Fraktions-Karte (MWF), Magnetization-Transfer-Ratio (MTR), R2*-Relaxometrie, T1-Mapping, Quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM) sowie MR-Spektroskopie). Für alle Parameter erfolgte die Datenauswertung Region of Interest (ROI)-basiert im Centrum semiovale unter Erfassung des kortikospinalen Trakts. Als normative Vergleichsgruppe dienten 20 gesunde Kontrollen.

Ergebnisse: Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten sich in den 3 Patienten und Patientinnen die meisten der aufzeichneten Parameter in den Regionen mit unauffälligem T2-Signal signifikant pathologisch. Bei den DWI Parametern waren die fraktionale Anisotropie (FA), die mittlere und radiale Diffusivität (MD und RD), die Kurtosisparameter (MK, AK und RK) sowie alle NODDI-Parameter (ICVF, ODI, ISO) signifikant abweichend von der Kontrollgruppe. Die MR-Spektroskopiedaten zeigten signifikant niedrigere NAA/Cr-Werte. Der Myelinwasseranteil war bei den Patienten und Patientinnen signifikant verringert. Die MTR war bei den Patienten und Patientinnen signifikant reduziert. Im Gegensatz dazu waren die Unterschiede bei den QSM-, R2*- und quantitativen T1-Werten nicht statistisch signifikant.

Schlussfolgerungen: Die zusätzlichen MRT-Parameter zeigten schwere mikrostrukturelle Schädigung, was darauf hindeutet, dass die Normalisierung des T2-Signals in diesem Krankheitsstadium nicht mit der Normalisierung des Gewebes einhergeht. Es wird daher vorgeschlagen, dieses Phänomen als „T2-Pseudonormalisierung“ zu bezeichnen. Über den Mechanismus der Wiederabnahme des T2-Signals kann nur spekuliert werden. Der initiale Anstieg des T2-Signals wird am ehesten über demyelinisierende Prozesse aufgrund der Anhäufung von Sulfatiden in Oligodendrozyten erklärt, bei



denen Myelin durch Wasser ersetzt wird. Mit dem Fortschreiten der Krankheit reichern sich nicht abbaubare, lipidhaltige Bestandteile weiter an und verdrängen Wasser, was wieder zu einer kompartimentabhängigen Reduzierung des T2-Signals führen würde. Für MR-Studien zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie sollte dieses Phänomen berücksichtigt und eine T2-Normalisierung nicht per se als Verbesserung interpretiert, sondern mit weiteren Sequenzparametern abgeglichen werden.

905

Psychische Belastung von Kindern mit chronischen Erkrankungen und ihren Familien in der COVID-19 Pandemie

Anne Geweniger¹, Anne Haddad², Michael Barth², Thorsten Langer¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die COVID-19 Pandemie hat den Alltag von Kindern und Jugendlichen und ihren Familien weltweit grundlegend verändert. Zunehmend deuten Studienergebnisse auf eine gestiegene psychische Belastung von Kindern und Jugendlichen als Folge der Pandemie hin. Kinder mit chronischen Erkrankungen sind in diesem Kontext eine besonders vulnerable Gruppe, da sie im Vergleich zu Gleichaltrigen auf vielfältige Unterstützungsangebote angewiesen sind. Bislang haben nur wenige Studien die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen und auf ihre Familien untersucht.

Ziele: Beschreibung der psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen und ihrer Eltern, sowie pandemieassoziierter Belastungsfaktoren in Folge der zweiten Welle der COVID-19 Pandemie in Deutschland.

Fragestellung: Wie ist die psychische Belastung von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen und ihrer Eltern in Folge der zweiten Welle der COVID-19 Pandemie in Deutschland? Welche Assoziationen von psychischer Gesundheit, Krankheitsgrad, pandemieassozierten Belastungsfaktoren und sozioökonomischem Status (SES) zeigen sich?

Methoden: Wir berichten Ergebnisse aus der zweiten von insgesamt drei Querschnittsstudien, die seit Beginn der COVID-19 Pandemie durchgeführt wurden bzw. derzeit in Planung sind. Eingeschlossen wurden Eltern von Kindern ≤ 18 Jahren. Die Erhebung erfolgte online über die Plattform REDcap[®] vom 02.04.-31.07.2021. Der Entwurf des Fragebogens, die Rekrutierung der Teilnehmer und die Dissemination der Ergebnisse erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Kindernetzwerk e.V., einer großen Patientenorganisation für Familien mit chronisch kranken Kindern. Die psychische Belastung von Kindern wurde mit dem Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), die der Eltern mit dem WHO-5 Wellbeing Index erfasst. Kinder mit chronischen Erkrankungen wurden mittels des Children with Special Healthcare Needs (CSHCN)-Screeners identifiziert. Mittels deskriptiver Statistik, linearen und hierarchischen logistischen Regressionsmodellen wurden Assoziationen zwischen psychischer Belastung der Kinder und ihrer Eltern, pandemieassozierten Belastungsfaktoren, Krankheitsgrad und SES untersucht.

Ergebnisse: Die endgültige Stichprobe umfasste 521 Teilnehmer aus ganz Deutschland. Es zeigte sich mit 66.7 % eine hohe Prävalenz psychischer Belastung bei allen Kindern und Jugendlichen. 72.5 % der Eltern hatten ein auffälliges Screeningergebnis für Depression im WHO-5. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang von psychischer Belastung der Kinder mit dem Grad der chronischen Erkrankung, elterlicher psychischer Belastung, vermehrten Familienkonflikten und unzureichender sozialer Unterstützung. Unterschiede anhand des SES bestanden in der adjustierten Analyse nicht mehr.

Schlussfolgerungen: Kinder und Jugendliche mit chronischen Erkrankungen sind im Hinblick auf ihre psychische Gesundheit eine besonders vulnerable Gruppe. Unsere Studie betont im Kontext der COVID-19 Pandemie die Bedeutung psychosozialer Belastungsfaktoren. Politische Maßnahmen sollten die Bedeutung sozialer Unterstützungssysteme für

vulnerable Kinder und ihre Familien berücksichtigen, partizipative Ansätze zur Einbindung vulnerabler Gruppen in gesundheitsbezogene Entscheidungsprozesse fördern und niederschwellige Präventionsangebote zur Förderung psychischer Gesundheit zur Verfügung stellen.

906

Vergleichbar gute prognostische Validität der GMA (General Movement Analyse) und der Neurologischen Skala von SINDA (Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment) für Entwicklungsstörungen und Cerebralpareisen

Joachim Pietz¹, Heike Philippi², Uta Tacke³, André Rupp⁴, Donna Tennigkeit⁵, Mijna Hadders-Algra⁶

¹KinderPalliativTeam Südhessen, Frankfurt, Deutschland; ²SPZ Frankfurt-Mitte, Frankfurt, Deutschland; ³Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Basel, Schweiz; ⁴Neurologische Klinik, Sektion für Biomagnetismus, Heidelberg, Deutschland; ⁵Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ⁶University Medical Center Groningen, Institute of Developmental Neurology, Groningen, Netherlands

Hintergrund: Die General Movement Analyse (GMA) gilt als eine valide Methode, um neurologische Störungen und insbesondere Cerebralpareisen (CP) bei Hoch-Risiko-Säuglingen frühzeitig zu erkennen.

GMA hat den Nachteil, dass sie:

- a. Einer großen Erfahrung beim Untersucher bedarf,
- b. Durch die video-basierte Vorgehensweise Resultate nur mit zeitlicher Verzögerung vorliegen und,
- c. Das Zeitfenster auf das Alter bis 4 Monate begrenzt ist.

Vor kurzem haben wir "Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment" (SINDA) zur entwicklungsneurologischen Diagnostik für Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 12 Monate vorgestellt. Die neurologische Skala wird in 10 Minuten direkt am Säugling durchgeführt. SINDA ist leicht erlernbar und nicht video-basiert. SINDA hat drei Skalen, eine neurologische, eine Entwicklungs- und eine sozio-emotionale Skala. Erste Studienergebnisse belegen eine gute Reliabilität und prognostische Validität.

Fragestellung: Das Ziel der hier vorgestellten Studie war es zu untersuchen, ob die neurologische Skala von SINDA neurologische Störungen und insbesondere Cerebralpareisen (CP) im frühen Säuglingsalter mit vergleichbarer prognostischer Validität vorhersagen würde wie die GMA.

Methoden: Es wurden 115 Säuglinge (57 m) im Alter von 2-4 (MW 3.1) Monaten eingeschlossen, die im SPZ Frankfurt-Mitte zur Diagnostik oder Nachsorge nach Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter 24-32 Wochen) vorgestellt wurden. Alle Kinder wurden mit der neurologischen Skala von SINDA und in einem getrennten Termin mit GMA untersucht. Die neurologische Skala von SINDA besteht aus 28 Untersuchungssitems (Spontanmotorik 8 Items, Hirnnerven 7 Items, motorische Reaktionen bei posturaler Stimulation 5 Items, Muskeltonus 4 Items, Reflexe und Reaktionen 4 Items). Aus den Einzelitems wird nach einem „pass-fail“- Urteil ein Summenscore errechnet mit einem kritischen cut-off Wert von ≤ 21 für ein erhöhtes Risiko. Die GMA wurde aus aufgezeichneten Videoaufnahmen offline durchgeführt und nach der Methode von Hadders-Algra als „definitely abnormal“ oder „besser“ eingeordnet. Auf der Grundlage von Kreuztabellen und Chi² Statistik wurden die Ergebnisse der beiden Methoden mit dem Outcome im Alter von ≥ 24 Monaten verglichen und Sensitivität und Spezifität für GMA and und die neurologische Skala von SINDA bestimmt.

Ergebnisse: 16 (14 %) Kinder hatte einen atypischen Outcome, davon 13 mit CP und 3 mit isolierter Intelligenzminde- rung (IM). GMA und SINDA identifizierten jeweils 14 Kinder korrekt. Zwei Kinder mit IM wurden von GMA nicht erkannt. Ein weiteres Kind mit IM und ein Kind mit CP (GMFCS-Level 1) wurden von SINDA nicht erkannt. Neunundachtzig bzw. 83 Kinder mit typischem Outcome wurden von SINDA bzw. GMA korrekt zugeordnet. Die Sensitivität und Spezifität wurde für SINDA mit 87.5 % und 90 % und für GMA mit 87.5 % und 84 % errechnet. Damit ergab sich für beide Methoden eine vergleichbare prädiktive Validität.



Schlussfolgerungen: Die neurologische Skala von SINDA erkennt Entwicklungsstörungen und insbesondere CP mit gleicher prädiktiver Validität wie die GMA. Aufgrund der guten Durchführbarkeit, dem raschen Vorliegen des Ergebnisses und der Möglichkeit für Follow-up Untersuchungen im ersten Lebensjahr eignet sich SINDA für die tägliche Routine bei der Untersuchung von Hoch-Risiko-Säuglingen.

911

Krankheitslast und Unterstützungsbedarf bei Metachromatischer Leukodystrophie in Deutschland

Christiane Kehrer¹, Andrea Bevot¹, Saskia Elgün¹, Ingeborg Krägeloh-Mann¹, Samuel Gröschel¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine seltene, genetische, neurometabolische und neurodegenerative Erkrankung aufgrund pathogener Varianten im ARSA Gen. Eine resultierende Defizienz der Arylsulfatase A führt zu einer abnormen Sulfatid-Speicherung in verschiedenen Geweben, unter anderem im zentralen und peripheren Nervensystem. Betroffene leiden unter zahlreichen neurologischen Symptomen, verlieren im Verlauf der Erkrankung ihre motorischen und kognitiv-sprachlichen Fähigkeiten und versterben vorzeitig.

Ziele: Ziel dieser Studie ist die Erfassung der Krankheitslast, des Versorgungsaufwandes und des Unterstützungsbedarfs im Hinblick auf Ressourcen des Gesundheitswesens und der Belastung der Patienten und Patientinnenfamilien.

Fragestellung: Wie hoch ist der Versorgungsaufwand und die Krankheitslast bei MLD für das Gesundheitswesen im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Prozesse sowie die klinische Versorgung?

Methoden: Untersucht wurden Querschnittsdaten und Daten im Langzeitverlauf mit Fragen zur Versorgungslage bei MLD zum einen mittels Auswertung von Fragebögen und Arztbriefen von 83 Patienten und Patientinnen, zum anderen mittels Telefoninterviews mit Eltern von 22 Patienten und Patientinnen, 15 davon mit frühem Krankheitsbeginn und in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung.

Untersucht wurden Prozeduren in Diagnosefindung und Routinemanagement, Art und Anzahl ambulanter und stationärer Arztkontakte, Art und Anzahl von Therapien und Hilfsmitteln, Medikamenten, Schul- und Fördersituation, häuslicher Betreuung sowie sozialrechtlicher Maßnahmen in Bezug zum Krankheitsstadium und klinischen Outcome.

Ergebnisse: Fast alle Patienten und Patientinnen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium litten unter vielfältigen neurologischen Symptomen wie Spastik, Rumpfschwäche, Kontrakturen, Schluckstörung und Epilepsie. Relevante klinische Probleme waren eine intestinale neurogene Transport- und Ausscheidungsstörung sowie Gallenblasenpolyposis. Die Medikation umfasste pro Patient bis 15 verschiedener antispastischer, analgetischer, antiepileptischer, sedierender und verdauungsregulierender Medikamente.

Baclofen, Vigabatrin, Omeprazol und Movicol waren die meistverabreichten Medikamente. Hilfsmittel änderten sich im Krankheitsverlauf von aktiver Versorgung (Rollator, Aktivrollstuhl, etc.) zu passiver (Schrägliegebrett, Sitzschale mit fahrbarem Untergestell, Ganzkörperpositionierungselement). Physiotherapie war die führende Behandlungsform in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien, Ergotherapie eher früher. In der Logopädie erfolgte ein Wechsel von Sprachbehandlung auf Mundmotorik im Krankheitsverlauf.

Die Patienten und Patientinnen hatten kumulativ durchschnittlich 7 (max. 17) stationäre Krankenhausaufenthalte und 9 (max. 23) ambulante Arztkontakte (Beobachtungszeitraum durchschnittlich 10,8 Jahre). Intensivmaßnahmen waren selten.

Maßnahmen der Diagnosestellung waren wesentliche Gründe für stationäre Aufenthalte und eine Hauptbelastungsphase für die Familien. Die Betreuung war vollumfänglich mit Unterstützung durch Palliativdienste und Kinderkrankenpflege und unter Ausschöpfung vollumfänglicher Sozialleistungen.

Schlussfolgerungen: Diagnostische und therapeutische Routinemaßnahmen bei der MLD sind ressourcenintensiv. Hospitalisationen, Ambulanztermine, häusliche Krankenpflege und Palliativbetreuung sowie Therapien, Hilfsmittel und Medikation stellen eine große Beanspruchung für das Gesundheitswesen dar. Diese Daten verdeutlichen und quantifizieren den hohen Versorgungsaufwand und medizinischen, aber auch psychosozialen Unterstützungsbedarf bei MLD.

941

Zweizeitige Epiphyseolysis capitis femoris bds. bei einem Säugling mit multifokaler Epilepsie. Ausschluß der Kindeswohlgefährdung durch die genetische Diagnostik (GOF des SCN8A-Gens)

Birgit Kauffmann¹, Tobias Haack², Christian Undeutsch³, Ole Gehrmann³, David Overberg³

¹Eltern-Kind-Zentrum-Prof. Hess, Neuropädiatrie, Bremen, Deutschland; ²Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland;

³Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Bremen, Deutschland

Hintergrund: Anamnetisch spontan entstandene Knochenbrüche führen zu dem Verdacht auf das Vorliegen einer Kindeswohlgefährdung

Fragestellung: Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer schweren Säuglingsepilepsie und einer Epiphyseolysis capitis femoris?

Methoden: Fallreport eines 4 Monate alten Säugling, mit einer anamnetisch spontan entstandenen Epiphyseolysis capitis femoris. Bei dem Verdacht auf ein nicht akzidentelles Trauma als Ursache der Verletzung wurde Kontakt zum Kinderschutz-Team aufgenommen. Der Junge litt außerdem seit einem Monat unter mehrfach täglich auftretenden tonischen Krampfanfällen mit Sättigungsabfällen, die mit Levetiracetam unzureichend eingestellt waren. Der Verdacht auf eine Kindeswohlgefährdung konnte durch die genetische Diagnostik entkräftet werden:

Ergebnisse: es fand sich bei dem Jungen eine Mutation im SCN8A-Gens (p. Arg1872Trp, Klasse 5). Eine SCN8A-Mutation kann durch eine Aktivierung der Osteoklasten zu einer Osteoporose und spontanen Knochenbrüche führen. Es handelt sich hierbei um einen seltenen Phänotyp. Im Verlauf ereignete sich bei dem Jungen noch eine Epiphyseolysis capitis femoris auf der anderen Seite. Zu den typischen SCN8A assoziierten Erkrankungen gehören frühkindliche Epilepsien, bei unserem Kind eine schwere frühkindliche epileptische Enzephalopathie und Bewegungsstörungen. Das Wissen um die ursächliche SCN8A-Mutation erlaubte eine präzise Therapie mit einem Natriumkanalblocker und Vitamin D. Eine Therapie mit Neridronat kann geplant werden. Durch die auf die genetische Mutation präzierte antikonvulsive Therapie konnte nicht nur die Anzahl der Krampfanfälle gesenkt, sondern auch das Risiko für weitere Knochenbrüche reduziert werden.

Schlussfolgerungen: eine genetische Diagnostik ist bei Kindern mit der Frage einer Kindeswohlgefährdung sinnvoll, insbesondere beim Vorliegen weiterer seltener Symptome.



943

CASK-Mutation mit ponto-zerebellärer Hypoplasie und entwicklungsbedingter und epileptischer Enzephalopathie bei einem männlichen Neonaten

Timo Deba¹, Oliver Schwartz¹, Judit Horváth², Barbara Fiedler¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Bereich Neuropädiatrie, Münster, Deutschland; ²Universitätsklinikum Münster, Institut für Humangenetik, Münster, Deutschland

Hintergrund: Mutationen im X-chromosomalen CASK-Gen führen bei weiblichen Betroffenen zu einer progressiven Mikrozephalie mit pontiner und zerebellärer Hypoplasie (MICPH) mit oft schwerer mentaler Entwicklungsstörung. Bei männlichen Betroffenen reicht das Spektrum von einer nicht-syndromalen mentalen Entwicklungsstörung bis hin zu einer schweren entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathie (EEE).

Methoden: Wir stellen einen männlichen Betroffenen mit einer hemizygoten Loss-of-function-Mutation im CASK-Gen vor. Dargestellt werden die typischen cMRT-Veränderungen und der Verlauf der neonatalen Epilepsie.

Ergebnisse: Der Patient wurde als SGA (small for gestational age)-Kind in der 37 + 3/7 SSW geboren. Initial zeigte er eine respiratorische Anpassungsstörung und benötigte über gut 2 Wochen eine CPAP-Atemunterstützung. Er zeigte morphologische Auffälligkeiten mit Hypertelorismus, flachem Philtrum, schmalen Lippenrot, weitem Mamillenabstand und einer Klinodaktylie Dig. III-V. Ab dem 5. Lebenstag wurden fokale motorisch myoklonische Anfälle beobachtet. Im EEG zeigte sich ein Burst-Suppression Muster. Im weiteren Verlauf entwickelte er eine therapieschwierige neonatale Epilepsie mit überwiegend fokale motorisch tonischen Anfällen. Als antikonvulsive Therapie wurde Pyridoxin, Phenobarbital und Levetiracetam eingesetzt. Genetisch konnte eine hemizygoten Mutation c.2247_2248del p.(Ile750Lysfs*39) im X-chromosomalen CASK-Gen nachgewiesen werden. Loss-of-function Mutationen führen bei männlichen Betroffenen zu schweren mentalen Entwicklungsstörungen oft im Rahmen einer entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathie. MR-tomographisch zeigt sich bei der Mutation eine ponto-zerebelläre Hypoplasie. Dabei sind die zerebellären Hemisphären und der Vermis sehr eindrücklich betroffen. Dieses Hypoplasie-Muster konnten wir bei unserem Patienten ebenfalls nachweisen. Der Patient ist in der 6. Lebenswoche zu Hause verstorben. In Zusammenschau der Literatur zeigt sich eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Loss-of-function Mutationen führen gerade bei männlichen Betroffenen zu einem schweren Phänotyp – wie bei unserem Patienten. Die gleichen Mutationen im Mosaik zu einer weniger schweren Erkrankungsform. Die cMRT-Befunde sind aber laut Literatur sehr ähnlich.

Schlussfolgerungen: Neonatale Epilepsiesyndrome sind häufig Ausdruck einer schweren Enzephalopathie mit schlechter Prognose bezüglich der globalen Entwicklung und führen zu einer eingeschränkten Lebenserwartung. Genetische Untersuchungen gehören bei diesem Erkrankungsbild zur Standarddiagnostik und können immer häufiger die Ursache klären. Im Fall einer CASK-Mutation kann bereits der recht typische cMRT-Befund auf die Mutation hindeuten.

Der ungelöste Fall: MEN 2B-Syndrom und langstreckige Myelopathie

Timo Deba¹, Sabine König², Lena-Luise Becker³, Marc Nikolaus³, Barbara Fiedler¹, Heymut Omeran¹, Oliver Schwartz¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Bereich Neuropädiatrie, Münster, Deutschland; ²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- & Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Bereich pädiatrische Nephrologie, Münster, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Das Multiple endokrine Neoplasie-Syndrom Typ 2B (MEN 2B; Synonym: MEN 3) geht auf pathologische Mutationen im RET-Protoonkogen zurück. Assoziiert mit dem MEN 2B-Syndrom treten medulläre Schilddrüsenkarzinome, Phäochromozytome und multiple Neurinome (insbesondere der Zunge bzw. Mundschleimhaut aber auch als *intestinale Ganglioneuromatose* bezeichnete polypöse Ganglien- und Schwannzell-wucherungen) auf.

Ziel: Wir möchten einen außergewöhnlichen, bisher ungelösten Fall eines MEN 2B-Patienten mit bisher unklarer Myelopathie im Rahmen der Neurowoche vorstellen und im Fach-Kollegium diskutieren.

Fallbeschreibung & Diskussionsgrundlage: Bei unserem Patienten wurde im dritten Lebensjahr ein bifokales medulläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert und durch totale Thyreoidektomie mit zervikaler 3-Kompartiment-Lymphadenektomie vollständig entfernt. In der ambulanten Nachsorge ergibt sich auch mittels F-18-DOPA-PET-CT bisher kein Hinweis auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung. Molekulargenetisch konnte das MEN 2B-Syndrom durch Nachweis einer Mutation im Exon 16 des RET-Protoonkogens diagnostiziert werden. Der heute 14 Jahre alte Patient zeigt den MEN 2B-typischen marfanoiden Habitus, Hohlfüße und Neurinome der Mundschleimhäute. Er stellt sich seit 1,5 Jahren regelmäßig wegen zunehmender Gangstörung und einer neurogenen Blasen-entleerungsstörung in unserer neuropädiatrischen Ambulanz vor. Die Symptomatik begann schleichend. Retrospektiv wird eine gestörte Sensorik der Beine sowie der Blasen- und Mastdarmfunktion bereits seit dem Kleinkindalter vermutet.

Neben der schleichenden Entwicklung von Hohlfüßen (Einlagen-Therapie seit ca. 5 Jahren) ist die alltagsrelevante Beeinträchtigung des Gangbildes aber erst in den letzten 2-3 Jahren aufgefallen. Zuvor habe der Patient problemlos rennen und Handball spielen können. Dann traten zunächst vermehrte Fußschmerzen und gehäuftes Stolpern auf. In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigt sich neben einer symmetrischen proximalen Schwäche der unteren Extremitäten, mit stark verminderter Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, eine deutliche sensorische Ataxie.

Hinzu kommt eine neurogene Blasenentleerungsstörung, die zu rezidivierenden Harnwegsinfekten und nach sakraler Neuromodulationstherapie sowie suprapubischer Katheterisierung letztlich nur Anlage eines kontinenten Mitrofanoff-Stomas geführt hat. Im spinalen MRT zeigen sich langstreckige, fleckige T2w-hyperintense Läsionen ohne Kontrastmittel-Aufnahme oder raumfordernden Aspekt im Bereich der Hinterstränge auf Höhe von HWK 2 sowie von HWK4 bis LWK1, die sich seither bei wiederholter Untersuchung unverändert darstellen und radiologisch bei Ausdünnung des Myelons daher am ehesten als gliotisch-degenerative Veränderungen eingeordnet werden.

Im Rahmen einer breiten Differentialdiagnostik, inklusive zweimaliger Lumbalpunktion, ergab sich kein Hinweis auf einen (aktiven) entzündlichen Prozess, ein Tumor-Rezidiv oder Zweitumor (z. B. Phäochromozytom) oder eine Stoffwechselerkrankung. Trotz normaler Serumspiegel für Vitamin B12, Holotranscobalamin und Folsäure erfolgte eine 6-wöchige orale Substitutionstherapie mit Vitamin B12, Folsäure und Zinksulfat (bei erniedrigtem Zink-Spiegel) sowie eine Ernährungsberatung.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen mit motorischer Neurographie und sensibel evozierten Potentialen an den oberen und unteren Extremitäten ergaben keine richtungweisende Pathologie bei Zeitwerten im Bereich der unteren Norm. In anekdotischen Berichten (insb. Peter James Dyck et al. Ann Neurol 6:302-314, 1979) wurden klinisch periphere Neuropathien und histopathologisch Neubildungen/„Plaques“ aus Schwannzellen im Bereich der Hinterstränge bei MEN 2B-Patienten beschrieben, die ebenfalls zu einer Affektion der Sensorik und des Gangbildes geführt haben. Eindeutige Hinweise auf einen fortschreitenden entzündlichen oder proliferativen Prozess ergeben sich durch die regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen nicht.



Bei fehlendem Hinweis auf eine systemische bzw. das periphere Nervensystem einbeziehende Erkrankung wurde in der Risiko-/ Nutzenabwägung bisher noch keine bioptische Untersuchung indiziert. Stattdessen ist derzeit eine weitere molekulargenetische Differentialdiagnostik mittels Trio-Exom-Analyse geplant.

950

Using an epidural Blood Patch to prevent fatal tonsillar herniation in a case of Gorham-Stout Disease – a case report

Nils Deventer¹, Wolfram Schwindt², Timo Deba¹, Barbara Fiedler¹, Heymut Omran¹, Oliver Schwartz¹, Jana Burkhardt¹

¹Universitätsklinikum Münster, Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Münster, Deutschland; ²Universitätsklinik Münster, Interventionelle Neuroradiologie, Münster, Deutschland

We present the case of an 8-year old patient with Gorham-Stout disease (GSD) presenting with symptoms of intracranial hypotension due to cerebellar tonsillar downward displacement and its treatment process.

GSD is an ultrarare monostotic or polyostotic disease manifesting with massive osteolysis as a consequence of lympho-vascular proliferation in the bones. It affects mostly children and young adults. The etiology and pathogenesis are currently unclear and several theories are under discussion. Main hypotheses include increased activity of osteoclasts due to enhanced pathways of osteoclast differentiation and function, endothelial dysplasia, and local hypoxia-induced proliferation.

Progression and prognosis of GSD are unpredictable and mortality depends mostly on the localization of osteolytic processes. Prognosis worsens with affection of the vertebral column and possible complications such as chylothorax or spinal cord compression.

As pathogenesis is still under investigation, treatment is not yet standardized. Therapy options include local surgery, radiation and systemic therapies (e.g. bisphosphonates, mTOR-inhibitors).

We present the case of an 8-year old boy with an incidental finding of progressive tonsillar downward displacement on cranial MRI performed due to papillary edema. Apart from occasional generalized headaches worsening in the upright position, no other symptoms occurred prior to admission.

Clinical examinations, laboratory results, neurophysiological examination, abdominal ultrasound and thoracic x-ray showed no suspicious results. Thus, metabolic, neoplastic, immunologic and infectious diseases were deemed unlikely. Brain and spine MRI showed cerebellar tonsillar displacement to the level of C2 and T1- hyperintensity of the vertebral bodies T6 to T11 and their corresponding ribs and adjacent intercostal soft tissue. CT imaging indicated a decreased mineralization of the affected vertebrae, osteolytic lesions of the ribs with reduced cortical bone structure and an increase in soft tissue in the intercostal spaces. A whole-body MRI revealed additional lesions in the ilium and the right femoral shaft. In summary, the exclusion of typical differential diagnoses together with MRI- and CT findings confirmed the diagnosis of Gorham-Stout Disease.

In accordance with recent publications, we assumed the progressive tonsillar downward displacement resulted from loss of CSF via a spinal lymphatic-CSF fistula in the lower thoracic vertebral column.

To prevent a potentially fatal tonsillar herniation, a CT-guided epidural blood patch at T8/9 was performed. 16 ml of the patient's blood were injected together with 0.5 ml contrast medium showing a good distribution at the application site. Additionally, we initiated systemic treatment with sirolimus and bisphosphonates. Follow-up MRI imaging verified a significant decrease in tonsillar downward displacement.

The regular follow-up visits show no further progression and a stable disease.

TUBB4A-related leukodystrophy in a 3-year-old child

Canan Cag¹, Sarah Maier², Annette Bley³, Christina Möller-Titel⁴, Anne Behnecke⁵, Stefan Vlaho⁶

¹Kinderzentrum Inn-Salzach, Sozialpädiatrisches Zentrum, Altötting, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Spezialambulanz für Leukodystrophien, Spezialambulanz für Leukodystrophien, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Spezialambulanz für Leukodystrophien, Hamburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Spezialambulanz für Leukodystrophien, Hamburg, Deutschland; ⁵MGZ-Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland; ⁶Kinderzentrum Inn-Salzach, Sozialpädiatrisches Zentrum, Altötting, Deutschland

Background: Leukodystrophies (LD) comprise a heterogeneous group of rare genetically determined diseases that primarily affect the white matter (myelin) of the central nervous system mainly characterized by clinical signs of progressive neurodegeneration often resulting in a complete loss of most motor and mental abilities and premature death. LD can manifest at all ages but mainly become apparent in infancy.

Case Report: We report on the second child of non-consanguineous parents with a *TUBB4A*-related leukodystrophy. After an unremarkable pregnancy, delivery occurred at 38 weeks' gestation with good postnatal adaptation. Except for a plagiocephaly with normal head control and mild hip dysplasia, no physical abnormalities and no fascial stigmata were noted. Most developmental milestones were reached with some delay as rolling from supine to prone with 8th month of life, crawling with at the age of 11 months and walking without support at the age of 22 months. The gait had always been irregular and increasingly ataxic in the course of time. An expressive language developmental delay was also noticed, evident in slurred speech despite good receptive language comprehension.

When the parents noticed at 31 months of age that the child was barely using its left hand and often left it drooping, an MRI of the brain and spinal cord was performed, which revealed a suspected leukodystrophy due to a not age appropriate myelination. Whole exome sequencing provided evidence of a *de-novo* heterozygous pathogenic variant in the *TUBB4A* gene (c.673C>T p. (Leu225Phe)), encoding tubulin β -4A.

Variants in *TUBB4A* are associated with a broad spectrum of neurological abnormalities.

MRI findings range from mild isolated hypomyelination to severe hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC). Symptom onset in patients with H-ABC typically occurs in early childhood while patients with isolated hypomyelination develop symptoms in later childhood or adulthood. Neurologic findings include delayed motor development, gait dysfunction with instability and common falls, cerebellar symptoms as ataxia, intention tremor, dysmetria, and nystagmus.

Presence of pyramidal and extrapyramidal signs are common in H-ABC. Impaired bulbar function with dysarthria, dysphonia und swallowing problems is frequently seen in H-ABC. Cognition is variably affected but usually less severely than motor function. The rate of progression varies with disease severity. To date treatment of *TUBB4A*-related leukodystrophy can only rely on supportive care to limit subsequent sequelae.

Currently, the child is doing well under the circumstances. The neurological symptoms are currently stable and the child is even making progress in individual skills such as speech. MRI currently shows hypomyelination with incipient atrophy of the cerebellum. The basal ganglia are currently not affected. Clinical follow-ups at regular intervals will be performed.



DGNN – Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Neue diagnostische Verfahren

42

Methylthioadenosine phosphorylase immunostaining as a surrogate marker for *CDKN2A/B* homozygous deletion in gliomas

Theoni Maragkou¹, Ekkehard Hewer^{1,2}, Erik Vassella¹, Baptiste Pasquier¹, Stefan Reinhard¹, Maja Neuenschwander¹, Philippe Schucht³

¹University of Bern, Institute of Pathology, Institute of Pathology, Bern, Schweiz; ²Lausanne University Hospital, Institute of Pathology, Institute of Pathology, Lausanne, Schweiz; ³Inselspital, Bern University Hospital, Department of Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Bern, Schweiz

Background: Homozygous deletion (HD) of the *CDKN2A/B* locus has emerged as an unfavorable prognostic marker in diffuse gliomas, both IDH-mutant and IDH-wildtype. Testing for *CDKN2A/B* deletions can be performed by a variety of approaches, including copy number variation (CNV) analysis based on genome-wide DNA methylation data, next generation sequencing (NGS) or fluorescence in-situ hybridization (FISH), but questions remain regarding the accuracy of and correlation between different testing modalities.

Aims: In this study, we assessed the utility of 5-methyl-5'-thioadenosine phosphorylase (MTAP) and cellular tumor suppressor protein p16INK4a (p16) immunostaining as surrogate markers for *CDKN2A/B* HD in gliomas, across different histological tumor grades and IDH mutation status.

Question: Are MTAP and p16 accurate surrogate markers for *CDKN2A/B* HD in gliomas?

Methods: IDH1 R132H, ATRX and MTAP immunohistochemistry was performed on tissue microarrays (TMAs) of 301 diffuse gliomas. Survival analysis was performed to assess the prognostic value of MTAP. Furthermore, 100 consecutive cases of gliomas were collected, in order to correlate MTAP and p16 expression with the *CDKN2A/B* status in CNV plot of each tumor.

Results: MTAP deficiency was associated with shortened survival in IDH-mutant astrocytomas (n=75; median survival 61 vs. 137 months; p<0.0001), IDH-mutant oligodendrogliomas (n=59; median survival 41 vs. 147 months; p<0.0001) and IDH-wildtype gliomas (n=117; median survival 13 vs. 16 months; p=0.011). In a cohort of 100 gliomas, complete loss of MTAP and p16 by immunohistochemistry was 100 % and 90 % sensitive as well as 97 % and 89 % specific for *CDKN2A/B* HD, respectively, as identified on CNV plot derived from genome-wide DNA methylation analysis. Two cases with MTAP and p16 loss of expression did not demonstrate *CDKN2A/B* HD in CNV plot, however FISH analysis confirmed the HD for *CDKN2A/B*.

Conclusions: MTAP immunostaining is an important complement for diagnostic work-up of gliomas, because of its excellent correlation with *CDKN2A/B* status, robustness, rapid turnaround time and low-costs, while p16 immunostaining represents a good alternative for detecting *CDKN2A/B* HD. Discovering *CDKN2A/B* HD through MTAP and/or p16 immunohistochemistry seems to be a more accurate method than the CNV analysis derived from genome-wide DNA methylation data.

Artificial intelligence in morphomolecular analysis of glioblastoma

Stephan Balogh¹, Karen Brengmann¹, Jannik Sehring¹, Thomas Kauer¹, Gudrun Schmidt¹, Till Acker¹, Daniel Amsel¹, Hildegard Dohmen¹

¹Institute of Neuropathology, Justus Liebig University Giessen, Giessen, Deutschland

Background: Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor and has a poor prognosis despite existing treatment options. It is characterized by its inhomogeneous appearance and molecular heterogeneity. A detailed diagnosis is desirable, especially with regard to the emerging personalized medicine to guide treatment decisions. The increasing application of whole slide image scanners enables the digitalization of histopathological slides, collected in clinical routine diagnostics, into high-quality images that offer new possibilities for computer-aided precision diagnostics.

Objective: The goal of our work-in-progress project is to curate a high-resolution dataset with annotations to train an artificial intelligence to independently recognize characteristic structures of glioblastoma tissue sections, such as tumor area, vascular proliferation and necrosis. Using these AI-based algorithms, we aim to gain new insights that could help refine the characterization of glioblastomas by correlating morphological information with available clinical and molecular data.

Methods: Initially, clinical and molecular information on 200 glioblastoma patients was gathered. The corresponding hematoxylin-eosin-stained histopathological slides were then digitized using a high-throughput whole slide image scanner (Hamamatsu NanoZoomer S360). The annotation of key features in the images was divided into two distinct phases. Prior to the actual annotation phase, two MD students completed a training phase with a small batch of images (n=10) in order to get hands-on experience with the annotation software and difficult issues (QuPath version 0.3.0). The ground truth was determined by an experienced neuropathologist.

Evaluation: The inter- and intraobserver variability of the two students will be evaluated with regard to the learning progress (e.g. accuracy, classification of a tissue area) and differences between the annotations of the two students, derived from subjective assessment. In the second part, correlations between morphological information (vascular proliferation and necrosis with pseudopalisading) and clinical and molecular information will be examined. These annotated slides will serve as training and test sets for in-house AI-based predictions.

Perspective: Our data will be used as a resource for an in-house developed app that will serve as a learning solution for medical students, but also as a crowdsourcing platform for the annotation of features on small patches of whole slide images. In addition, the curated high-resolution data set will serve as input for further internally developed AI algorithms to support tumor diagnosis and therapy decisions.



Histological and molecular correlates of TSPO labelling in human brain tissue

Lorraine Weidner^{1,2}, Franziska Dekorsy³, Stefanie Quach⁴, Viktoria Ruf⁵, Julia Lorenz^{1,2}, Peter Hau^{2,6}, Jörg-Christian Tonn^{4,5}, Peter Bartenstein^{3,7}, Matthias Brendel^{3,7}, Nathalie L. Albert^{3,7}, Markus J. Riemenschneider^{1,2}

¹Regensburg University Hospital, Department of Neuropathology, Regensburg, Deutschland; ²Regensburg University Hospital, Wilhelm Sander Neuro-Oncology Unit, Regensburg, Deutschland; ³University Hospital of Munich, LMU Munich, Department of Nuclear Medicine, München, Deutschland; ⁴University Hospital of Munich, LMU Munich, Department of Neurosurgery, München, Deutschland; ⁵LMU Munich, Center for Neuropathology and Prion Research, München, Deutschland; ⁶Regensburg University Hospital, Department of Neurology, Regensburg, Deutschland; ⁷German Cancer Research Center (DKFZ), German Cancer Consortium (DKTK), partner site Munich, Heidelberg, Deutschland

Background: TSPO is frequently upregulated in neoplastically transformed tissues, including glioblastomas. This may be of use for PET imaging of brain tumors. However, due to the heterogeneity of cell populations that could contribute as TSPO-PET signal source in gliomas, the imaging biomarker interpretation may be challenging.

Aim: We therefore dissect TSPO labelling in connection with the underlying histopathological and molecular features in biopsy samples from glioma patients.

Question: To decipher the underlying histopathological and molecular features of TSPO-PET enrichment.

Methods: We aim to collect a total of 75 glioma patients all characterized by MRI, TSPO- and FET-PET. TSPO protein expression and expression of cell differentiation markers are assessed immunohistochemically on consecutive sections and by multiplex stains. RNA isolation has been optimized to perform RNA-Seq on biopsy samples and to compare regions of high and low TSPO-PET signal/protein expression. To identify relevant hallmarks and GO terms we use DESeq2 followed by FUMA and Reactome as well as GSEA with normalized counts. Furthermore, exceeding the biopsy study we stain tissue microarrays for TSPO that cover a broader spectrum of human brain pathologies as well as a spectrum of non-neoplastic tissues from different brain regions. To better understand TSPO regulation, we consult data of large patient cohorts from the TCGA database, perform *in vitro* epigenetic investigations on AZA- or TSA-treated patient-derived glioblastoma cell lines and analyze the TSPO promoter in gliomas by direct bisulfite sequencing.

Results: We report the interim analysis of the glioma patients that have been included and fully histologically characterized in the biopsy study so far. Our results suggest that (apart from microglia and macrophages) the glial tumor cells relevantly contribute to the overall TSPO signal in these patients. RNA-Seq analyses comparing TSPO high and low regions (both by PET and protein expression) indicate three TSPO-dependent functional clusters, i.e. apoptosis/DNA repair, extracellular matrix organization and immune system. Furthermore the tissue microarrays show heterogeneity of TSPO expression between different brain pathologies and non-neoplastic brain regions. Bringing this information together with TSPO-PETs from respective patients/brain regions will generate a map of TSPO expression in healthy and diseased brain for clinical use. Finally, our epigenetic investigations suggest that a loss of TSPO methylation in high-grade neoplasms may mechanistically contribute to the TSPO overexpression observed in these tumors.

Conclusion: Taken together, our approach of integrating histological, molecular and imaging data will provide unique insights into TSPO-PET enrichment patterns and will help to better understand and to comprehensively describe the clinical relevance of this novel imaging biomarker.

Towards swift and accessible precision CNS tumour diagnostics using third generation sequencing and deep transfer learning

Areeba Patel^{1,2}, Helin Dogan^{1,2}, Alexander Wolfgang Jung³, Zaira Seferbekova⁴, Alexander Payne⁵, Natalie Schoebe^{1,2}, Elena Krause^{1,2}, Michael Ritter^{1,2}, Daniel Schrimpf^{1,2}, Damian Stichel^{1,2}, Stefan Hammelmann^{1,2}, Christina Blume^{1,2}, Philipp Euskirchen⁶, Violaine Goidts⁷, Martin Sill^{8,9}, Stefan Pfister^{8,9,9}, Matthew Loose⁵, Wolfgang Wick^{10,11}, Andreas von Deimling^{1,2}, David Jones^{8,12}, Matthias Schlesner¹³, Moritz Gerstung^{3,4}, Felix Sahn^{1,2}

¹German Cancer Research Center, Clinical Cooperation Unit Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ²University Hospital Heidelberg, Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ³European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute EMBL-EBI, Hinxton, United Kingdom; ⁴German Cancer Research Center, Division of Artificial Intelligence in Oncology, Heidelberg, United Kingdom; ⁵University of Nottingham, DeepSeq, School of Life Sciences, Nottingham, United Kingdom; ⁶Charité-Universitätsmedizin Berlin, Neurology, Berlin, Deutschland; ⁷German Cancer Research Center, Brain Tumor Translational Targets, Heidelberg, Deutschland; ⁸Hopp Children's Cancer Center (KITZ), Heidelberg, Deutschland; ⁹German Cancer Research Center, Division of Pediatric Neurooncology, Heidelberg, Deutschland; ¹⁰German Cancer Research Center, Clinical Cooperation Unit Neurooncology, Heidelberg, Deutschland; ¹¹National Center for Tumor Diseases, Department of Neurology and Neurooncology Program, Heidelberg, Deutschland; ¹²German Cancer Research Center, Pediatric Glioma Research Group, Heidelberg, Deutschland; ¹³Augsburg University, Biomedical Informatics, Data Mining and Data Analytics, Augsburg, Deutschland

Background: Molecular markers are now unequivocally a requirement for integrative brain tumour diagnostics. The 2021 WHO classification of central nervous system (CNS) tumours substantially increases the set of genes required in routine evaluation, and significantly increases the relevance of DNA methylation analysis in the diagnostic process. Owing to extensive setup costs and batch requirements, smaller labs and clinics might not be able to deliver molecular results for prompt clinical decisions.

Deep neural network architectures have been shown to predict whole genome duplications, driver gene mutations, transcriptomic associations, immune cell localisation and prognostic effects from H&E slides. Third generation sequencing has enabled sequencing longer reads, shorter library preparation protocols, ability to call base modifications natively, real time analysis, and low-cost, portable devices.

Aims: To make precision diagnostics accessible, we introduce an integrated computational histopathology and third generation sequencing workflow for real-time CNS tumour molecular diagnostics.

Methods: We present CNS-CHiP- a multi-task lightweight deep transfer learning model to predict key molecular alterations, methylation classification and survival from H&E stained CNS tumour slides. The model provided basic information regarding the tumor type instantly. For further detail (e.g. variant of IDH alteration) and subtyping, we subsequently used the predictions to formulate a custom panel for each patient.

Targeted sequencing and analyses were performed using Rapid-CNS²- a custom neurooncology third generation sequencing pipeline for parallel copy-number profiling, mutational and methylation analysis that is highly flexible in target selection, requires no additional library preparation for targeting, runs efficiently on single samples, and can be initiated upon receipt of frozen sections. Rapid-CNS² leverages adaptive sampling through ReadFish and was run using a portable MinION or GridION device.

Results: We show that CNS-CHiP can predict a multitude of key pathognomonic alterations (eg. IDH mutation, 7 gain/10 loss, etc.) using a single model with reasonable accuracy. Using a personalised panel for targeted sequencing of each sample enabled smaller target sizes, thus reducing sequencing time to an average of 24 hours. CNS-CHiP predictions were compared to their respective Rapid-CNS² results and corresponding conventional data (NGS panel sequencing and EPIC array analysis).

We demonstrate our workflow on prospective diagnostic samples received by the Department of Neuropathology, University Hospital Heidelberg. The average turnaround time per sample was 48h.



Conclusion: Our workflow harnessing histology-based molecular predictions to instruct targeted sequencing can be set up with low initial investment, reduces hands-on time and has the potential to facilitate reporting of integrated molecular diagnostic results in less than 48h. CNS-CHiP combined with Rapid-CNS² thus aims to make CNS molecular diagnostics affordable and accessible to smaller hospitals and labs especially in low- and middle-income countries.

876

Retinal pathology as potential biomarker of symptom severity and impairment in patients with stiff person syndrome

Sabine Seefried¹, Claudia Sommer¹

¹UKW, Würzburg, Deutschland

Background: Stiff-person syndrome (SPS) is a rare chronic autoimmune disease characterized by painful spasms and rigidity, predominantly of the axial and lower extremity muscles. Autoantibodies have been reported in 80% of cases, disrupting the function of the inhibitory neurotransmitters GABA and glycine, and leading to overexcitability of the neuromuscular system and psychological comorbidities. Since the retina is highly enriched with GABAergic neurons, retinal pathology may occur in SPS, especially in the ganglion cell and inner plexiform layer (GCIPL) of the retina, which contains most of the retinal GABAergic neurons.

Aims: We aimed to detect potential abnormalities in the retina in SPS patients and correlate these with symptom severity and impairment.

Hypotheses: We hypothesized a lower retinal thickness in SPS patients in comparison to normal healthy controls and patients with diabetes and furthermore correlations between GAD antibody levels and findings in retina layer thickness and correlations with severity of the disease.

Methods: 24 GAD positive SPS patients (17 female; 7 male; aged 53 ±7; 9 with diabetes) received a clinical examination and optical coherence tomography (OCT) for retina layer thickness. Blood was drawn for autoantibody detection. Data were compared to a matched healthy cohort and a matched patients group with diabetes but no diabetic polyneuropathy. The severity of SPS symptoms and impairment was assessed on the basis of the ability to walk: free walking, use of a crutch, use of two crutches, walking on the rollator or sitting in a wheelchair.

Results: OCT showed lower retinal thickness in GCIPL and lower average macular thickness (AMT) in the SPS patients (GCIPL: 73.34±5,3; AMT: 302.98 ±12,1) in comparison to healthy controls (GCIPL: 76.01 ± 4,2; AMT: 311.76±13,4). Comparison of the 15 SPS patients without diabetes with the total number of 25 SPS patients showed no difference between these results. The control patients with only diabetes had no abnormalities in the OCT results compared to the healthy controls, indicating that the atrophy of GCIPL and AML is likely to be caused exclusively by the SPS and not by diabetes. There was a positive correlation between walking ability and GCIPL thickness in SPS patients; higher GCIPL thickness was associated with better walking ability ($R^2 = 0,92$).

Conclusion: This study indicates retinal involvement in SPS. OCT might be useful as a complementary diagnostic tool in SPS, and retinal layer thickness measurements might be developed as a non-invasive biomarker for disease progression.

Deep learning based cerebrospinal fluid diagnostics

Leonille Schweizer^{1,2}, Philipp Seegerer³, Hee-Yeong Kim⁴, René Saitenmacher³, Amos Münch¹, Liane Barnick¹, Anja Osterloh¹, Carsten Dittmayer¹, Ruben Jödicke¹, Debora Pehl¹, Annekathrin Reinhardt⁵, Klemens Rupprecht⁶, Annika K Wefers⁷, Patrick Harter⁸, Ulrich Schüller⁷, Frank L Heppner¹, Maximilian Alber³, Klaus-Robert Müller³, Frederick Klauschen⁹

¹Institute of Neuropathology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Berlin, Deutschland; ²German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Berlin, and German Cancer Research Center (DKFZ), Berlin, Deutschland; ³Machine-Learning Group, Department of Software Engineering and Theoretical Computer Science, Technical University of Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Systems Medicine of Infectious Disease, Robert Koch Institute, Berlin, Deutschland; ⁵Department of Neuropathology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁶Department of Neurology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Deutschland; ⁷Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁸Neurological Institute (Edinger Institute), Goethe University, Frankfurt, Deutschland; ⁹Institute of Pathology, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Background: The analysis of cerebrospinal fluid (CSF) specimens is essential for the diagnostic workup and clinical management of neurological patients and relies on differential cell typing. Because blood cell cytometers are unable to identify diagnostically relevant cell types in CSF samples, the current gold-standard is based on microscopic examination by specialized technicians and neuropathologists. Manual differential cell count is time-consuming, labor-intensive and subjective. We therefore set out to compile a real-world CSF dataset including all diagnostically relevant cell types to train a robust algorithm for cell type differentiation with the potential to solve complex diagnostic tasks.

Aims: see above.

Question: see above.

Methods: We therefore developed an image analysis approach based on expert annotations of 127.455 digitized CSF objects from 78 patients corresponding to 15 clinically relevant categories and trained a multiclass convolutional neural network (CNN). We applied explainable artificial intelligence (xAI) methods to elucidate the most relevant image pixels for CNN predictions and compare pattern recognition to humans. We further developed a new data partitioning strategy for further machine learning projects. To assess the realistic usefulness in diagnostic practice, we validated the CNN-based approach by comparing its performance to that of seven board certified neuropathologist from different academic institutions.

Results: The CNN classified the 15 categories with high accuracy (mean AUC 97.3 %). By using xAI, we could demonstrate that the CNN identified meaningful substructures in CSF cells recapitulating human pattern recognition. We validated the diagnostic performance of the CNN by comparing the predictions of 511 cells selected from 12 different CSF samples to seven board-certified neuropathologists blinded for clinical information. Inter-rater agreement between the CNN and the ground truth was non-inferior (Krippendorff's alpha 0.79) compared to the agreement of seven human raters and the ground truth (mean Krippendorff's alpha 0.72, range 0.56-0.81). The CNN assigned the correct diagnostic label (inflammatory, hemorrhagic or neoplastic) in 10 out of 11 clinical samples compared to 7-11 out of 11 correctly labeled CSFs by human raters. Similar to four human raters, the CNN misclassified single highly activated B-cells as cancer cells in two samples, but indicated reduced confidence by low predicted probability vectors for the difficult cases.

Conclusion: Our approach not only provides the basis to overcome current limitations in automated cell classification for routine diagnostics, but also demonstrates how a visual explanation framework can connect machine decision-making with cell properties and thus provide a novel versatile and quantitative method for investigating CSF manifestations of various neurological diseases.



894

Proteomic profiling of IDH-mutant gliomas identifies HIP1R/Vimentin as surrogate markers for 1p/19q codeletion and enables prediction of chromosomal copy number variations

Marius Felix¹, Dennis Friedel¹, Ashok Kumar Jayavelu², Katharina Filipiski³, Anne-Kathrin Reinhard¹, Uwe Warnken⁴, Damian Stichel¹, Daniel Schrimpf¹, Andrey Korshunov¹, Yueting Wang¹, Tobias Kessler⁴, Nima Etminan⁵, Andreas Unterberg⁶, Christel Herold-Mende⁶, Laura Heikaus⁷, Felix Sahn¹, Wolfgang Wick⁴, Patrick N. Harter³, Andreas von Deimling¹, David E. Reuss¹

¹Department of Neuropathology, Institute of Pathology, Heidelberg, Deutschland; ²Clinical Cooperation Unit Pediatric Leukemia, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ³Institute of Neurology, Edinger Institute, Heidelberg, Deutschland; ⁴Clinical Cooperation Unit Neurooncology, German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ⁵Department of Neurosurgery, Mannheim, Deutschland; ⁶Department of Neurosurgery, Heidelberg, Deutschland; ⁷Brüker GmbH, Bremen, Deutschland

Background: IDH-mutant gliomas are a common but heterogenous group of diffuse gliomas. Chromosomal copy number variations (CNV) are a hallmark of many different types of cancer and 1p/19q codeletion is mandatory to differentiate “astrocytoma, IDH mutant” from “oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted”. Currently, loss of nuclear ATRX is the only surrogate marker for an 1p/19q-wildtype status accepted by WHO. Unmet diagnostic needs are improved surrogate markers for 1p/19q codeletion in ATRX retaining gliomas and a rapid determination of CNVs in general.

Aims: We aimed at the identification of protein-level surrogate markers for 1p/19q codeletion suitable for immunohistochemical assays as well as proteomic signatures associated with chromosomal alterations in general.

Methods: We used mass-spectrometry (MS) based proteomics to analyze IDH-mutant gliomas pre-characterized by DNA methylation profiling. A discovery series containing 35 fresh frozen (FF) and 72 formalin fixed and paraffin embedded (FFPE) tumors were analyzed and potential biomarkers for 1p/19q codeletion were identified. A subsequent validation series consisting of 50 oligodendrogliomas and 50 astrocytomas was evaluated using immunohistochemistry to confirm potential biomarker identifications based on proteomic discoveries. Furthermore, an additional validation cohort of 69 IDH-mutant gliomas was stained and evaluated in a separate institution.

Results: Proteomic data from FF and FFPE tissues were comparable. Highly specific protein patterns were identified, which could distinguish between oligodendroglioma and astrocytoma. Oligodendrogliomas showed high HIP1R and low vimentin (VIM) staining intensities and astrocytomas low HIP1R and high VIM staining intensities. Blinded evaluation of the validation cohort revealed a specificity of 100 % and sensitivity 90-94 % between two observers for 1p/19q prediction. Combined evaluation with ATRX increased sensitivity to 96 %. An additional verification cohort stained and evaluated in a separate institution revealed similar prediction performances. Further analyses revealed that a high proportion of the differentially regulated proteins between astrocytoma and oligodendroglioma are coded on the 1p and 19q chromosome arms. By generating virtual protein abundance means from unregulated chromosome arms, chromosomal protein ratios (CPRs) were calculated, which helped predict copy number variations, showing high correlation with CNV plots from genome wide DNA methylation profiles.

Conclusion: MS based analysis of FFPE tissue highly correlates with FF tissue, allowing in depth differential proteomic profiling. Proteomics enables the discovery of new biomarkers and has great potential for the future of brain tumor diagnostics. Immunohistochemistry for HIP1R, VIM and ATRX can predict 1p/19q status with high specificity and sensitivity. CPRs are a promising tool for the rapid proteome-based determination of chromosomal copy number variations.

Cellular digital neuropathology

Jonas Franz¹, Christine Stadelmann¹

¹Institut für Neuropathologie - Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Background: Neuropathology is traditionally based on histological analysis of tissue. Aside molecular pathology also the introduction of digital microscopy is changing the working environment of neuropathologists. Digital pathology comes with modern algorithms for image quantification. Mostly these algorithm are capable of solving sophisticated classification or segmentation problems. While classification is often applied to whole disease entities and segmentation is used to find, e.g., immunopositive areas we tried to adopt the algorithms to the traditional concept of „Cellularpathologie“ as defined by R. Virchow.

Aims: We aimed at optimizing existing image analysis algorithms and concepts specifically to the need of classification of cells on whole slide images.

Question: The main question was to determine a workflow which integrates on the one hand the needs of neuropathologists to steer the analysis and on the other hand to implement even advanced computer technology, e.g., with deep learning-based analyses.

Methods: Our main method focussed on supervised deep learning to classify single cells in immunofluorescence stainings based on existing nuclear segmentation algorithms.

Results: As a result we deployed locally an image classification server for cell annotation by neuropathological experts without background in computer science in combination with an open microscopy (omero) server. Manually annotated images were used to train various classification algorithms in combination with data augmentation and other techniques to optimize performance. After model selection we could reach almost human performance (>98 % accuracy with <2-3 % false positive rate) in an exemplary project of microglial cell classification stained by iba1.

Conclusion: We conclude that this concept of image analysis generalizes to various sorts of immunofluorescence stainings and might thus help to elevate the single cellular analysis to a whole tissue-based analysis with millions of cells.



Tumore in ZNS und PNS

31

Using spatial transcriptomics for diagnostic analysis of glioma

Michael Ritter^{1,2}, Christina Blume^{1,2}, Areeba Patel^{1,2}, Philipp Sievers^{1,2}, Helin Dogan^{1,2}, Christel Herold-Mende³, Wolfgang Wick^{4,5,6}, Andreas von Deimling^{1,2}, Felix Sahm^{1,2}

¹University Hospital Heidelberg, Department of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ²German Cancer Research Center (DKFZ), German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Clinical Cooperation Unit Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ³University Hospital Heidelberg, Department of Neurosurgery, Heidelberg, Deutschland; ⁴German Cancer Research Center (DKFZ), German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Clinical Cooperation Unit Neurooncology, Heidelberg, Deutschland; ⁵University Hospital Heidelberg, Neurology Clinic, Heidelberg, Deutschland; ⁶German Cancer Research Center (DKFZ), National Center for Tumor Diseases (NCT), Department of Neurology and Neurooncology Program, Heidelberg, Deutschland

Background: The lack of specific in-situ markers of IDH-wildtype glioblastoma makes it hard to distinguish between infiltrating tumour cells and reactive tissue. Determination of copy number variations (CNV) of chromosomes may assist in this diagnostic challenge, but often requires a large amount of tissue, which is not always available. Especially for stereotactic biopsies the available material is often quite limited.

Aims: In our study we wanted to test the feasibility of using spatial transcriptomics to distinguish between invading tumour cells and reactive/adjacent tissue and if it is possible to generate useful data like CNVs from small tissue fragments.

Methods: We applied spatial transcriptomics on 12 FFPE GBM samples indicating reactive tissue or an infiltration zone and 4 stereotactic biopsies. We determined the CNV for all samples and used a single cell dataset of infiltrating tumour cells (Darmanis et al., 2017) to map the different cell types onto the tissue.

Results: The mapping of the tumour cells onto the sections clearly distinguished the tumour from the adjacent tissue and also allowed to further distinguish between majorly reactive tissue and tissue with a high number of infiltrating tumour cells. Nevertheless, mapping on single cell level resolution requires higher resolution methods. Both mapping by Chr. 7 gain and Chr. 10 loss and expression-based mapping produced similar results. Using spatial transcriptomics on stereotactic biopsies we were able to determine the major CNVs from a 5 µm thick tissue section with a 1 mm diameter.

Conclusion: In summary we prove the feasibility to identify the infiltration zone and distinguish from reactive tissue using spatial transcriptomics, and we were able to derive CNV from very small tissue fractions. This can be leveraged especially if immunohistochemical stainings are not informative or too little tissue is left for the determination of CNV profiles.

Single cell DNA amplicon sequencing reveals order of mutational acquisition in TRAF7 and KLF4 or AKT1 co-mutated meningiomas

Helin Dogan¹, Christina Blume¹, Areeba Patel¹, Gerhard Jungwirth², Miriam Ratliff³, Ralf Ketter⁴, Wolfgang Wick⁵, Christel Herold-Mende², David Reuss¹, Andreas von Deimling¹, Felix Sahm¹

¹Clinical Cooperation Unit Neuropathology, German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center and Dept. of Neuropathology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ²Dept. of Neurosurgery, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ³Dept. of Neurosurgery, University Hospital Mannheim, Mannheim, Deutschland; ⁴Dept. of Neurosurgery, University Hospital Saarland, Homburg, Deutschland; ⁵Dept. of Neurology and Neurooncology Program, National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Background: Most meningiomas carry mutations in the tumor suppressor neurofibromatosis gene 2 (NF2) on chromosome 22q, while NF2-wildtype meningiomas account for about one third of all. In non-NF2-mutated cases, SMO, POLR2A, PIK3CA, AKT1 and KLF4 mutations, the latter both typically with TRAF7 mutations, have been described. The combination of AKT1 and KLF4, respectively, with TRAF7 is intriguing: TRAF7/AKT1 co-mutations are associated with meningothelial histology and basal localization, while TRAF7/KLF4 co-mutations are highly specific for secretory meningioma without any predominant localization. Since bulk molecular profiling indicates a step-wise mutational acquisition, the mutational sequence, whether the alteration in TRAF7 or in AKT1/KLF4 occurs first, has remained elusive.

Methods: Single-cell sequencing technologies have allowed direct insight into the clonal architecture and complexity of thousands of individual cells. After evaluation of a patient with two independent meningiomas having identical somatic TRAF7 mutation but separate AKT1/KLF4 hotspot mutation, variant allele frequencies (VAFs) of 62 retrospectively collected meningiomas carrying either co- or single-mutations in TRAF7 and/or AKT1 or KLF4 were compared using bulk hybrid-capture panel sequencing data. Additionally, a custom tumor panel comprising 392 amplicons covering 28 genes as well as the TERT promoter was used along with the amplicon-based Tapestry technology for single cell DNA sequencing. Genotype clustering analysis was finally performed to reveal the order of mutational acquisition in our cohort of TRAF7^{mut}/AKT1^{mut} and TRAF7^{mut}/KLF4^{mut} meningiomas (n=7).

Results: Looking at mutational co-occurrence in bulk data, mutations assigned with higher VAFs, unless explained by copy number changes, are thought to be acquired earlier than those with lower VAFs. Our bulk data of 28 co-mutated cases showed no significant difference in bulk-measured VAFs, suggesting there was no major gap between the two time points of mutational acquisition. However, the majority of single-mutated cases (21/36) harbored mutations in TRAF7, while the others were either only AKT1 (n=12) or KLF4 (n=3) mutant. While it remains impossible to delineate clonal architecture from bulk data, our single cell data allowed grouping of cells into clonal populations. A total of 875,000 cells from 7 samples were prepared resulting in a median throughput of 2315 cells per sample and a median sequencing coverage of 105 reads per cell per amplicon. Our data revealed three subclones in each sample: one wildtype clone (potentially stroma cells), one clone carrying a single mutation in TRAF7 (detected for 6/7 samples) and another clone harboring the co-mutations in TRAF7 and KLF4 or AKT1.

Conclusions: Our findings strengthen the hypothesis that in TRAF7^{mut}/AKT1^{mut} and TRAF7^{mut}/KLF4^{mut} meningiomas, the mutation in TRAF7, which can occur throughout the WD40 domain of the protein, is acquired in an earlier stage than the hotspot mutation in AKT1 or KLF4. This study shows, that single-cell technologies on DNA are useful in elucidating clonal architecture and phylogenetic trees. Although single-cell DNA sequencing in particular is associated with technical challenges such as false positive variant calling and allelic dropouts, high numbers of recovered cells as well as high-quality sequencing allow conclusive information on cellular zygosity and a robust analysis of mutational acquisition.



Alterations in *PTPN11* and other Noonan syndrome associated MAP-kinase signaling pathway genes accumulate in histopathologically atypical Ganglioglioma with adverse postsurgical outcome

Lucas Hoffmann¹, Roland Coras¹, Katja Kobow¹, Javier Lopez-Riviera^{2,3,4}, Costin Leu^{3,4,5,6}, Dennis Lal^{3,4,5,6}, Peter Nürnberg⁶, Christian G. Bien⁷, Thilo Kalbhenn⁷, Markus Müller⁷, Hajo Hamer⁸, Sebastian Brandner⁹, Karl Rössler^{9,10}, Samir Jabari¹, Ingmar Blümcke¹

¹Department of Neuropathology, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Partner of the European Reference Network (ERN) EpiCARE, Erlangen, Deutschland; ²Department of Molecular Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, USA, Cleveland, United States; ³Genomic Medicine Institute, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH 44195, USA, Cleveland, United States; ⁴Charles Shor Epilepsy Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, USA, Cleveland, United States; ⁵Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of Harvard and M.I.T, Cambridge, MA 02142, USA, Cambridge, United States; ⁶Cologne Center for Genomics (CCG), Medical Faculty of the University of Cologne, University Hospital of Cologne, 50931 Cologne, Germany, Cologne, Deutschland; ⁷Department of Epileptology (Krankenhaus Mara), Medical School, Bielefeld University, Germany, Bielefeld, Deutschland; ⁸Epilepsy Center, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany, and EpiCARE partner, Erlangen, Deutschland; ⁹Department of Neurosurgery, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany, and EpiCARE partner, Erlangen, Deutschland; ¹⁰Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna General Hospital, Vienna, Austria, Vienna, Österreich

Background: The *PTPN11* gene is a tyrosine phosphatase non-receptor type protein linked to the MAP kinase signaling pathway. It was recently discovered as novel lesional epilepsy gene by large exome-wide sequencing studies. *PTPN11* germline mutations have been associated with Noonan syndrome, a multisystem disorder characterized by facial features, developmental delay and other organ diseases. Sporadically, low-grade epilepsy-associated brain tumors (LEAT) also occur in Noonan patients. Herein, we performed a first deep phenotype-genotype analysis of low-grade developmental brain tumours with brain somatic alterations of the *PTPN11* gene as compared to commonly observed LEAT with or without MAP kinase signaling pathway alterations.

Method: We selected 87 LEAT cases recently submitted to whole exome sequencing and genotyping including 17 dysembryoplastic neuroepithelial tumours (DNT) and 70 ganglioglioma (GG). Clinical data were retrieved from hospital files including postsurgical outcome (Engel outcome, seizure onset, age at surgery, MRI findings, location). Available histopathology slides were fully digitalized for systematic microscopy analysis, including H&E and immunohistochemistry for CD34, p16, MAP2, NeuN, Ki67, IDH1 and p53.

Results: We identified a series of eight GG with *PTPN11* alterations, i.e. gains in copy number variations (CNV) of the locus 12q, which showed a systematic pattern of additional CNV gains in *FGFR4*, *RHEB*, *NF1*, *KRAS* as well as *BRAF* alterations (Figure 1, next page).

Histopathology pattern analysis revealed an atypical and complex glio-neuronal phenotype with subpial tumour spread and large, pleomorphic and multinuclear cellular features (Figure 2, next page).

Only three out of eight GG with *PTPN11* alterations were free of disabling-seizures two years after surgery (Engel Ia outcome, 38 %). This was remarkably different from our series of GG with *BRAF* alterations (n=35), GG without any genetic alteration detectable by our study paradigm (n=27) and DNT with *FGFR1* alterations (n=6) with Engel Ia rates of 85 %, 76 % and 83 %, respectively.

Conclusions: We identified a subgroup of ganglioglioma characterized by *PTPN11* alterations in association with other Noonan syndrome related alterations of the MAP kinase signaling pathway, i.e., *KRAS*, *RHEB*, *BRAF*, and *FGFR4*. These tumours were further characterized by histopathological features of cellular atypia in glial and neuronal cell components as well as adverse postsurgical outcome. These features were strikingly different from other LEAT with defined genetic

alterations in *BRAF*, e.g., *V600E* mutation, and *FGFR1*. Notwithstanding, these findings need further validation as they argue for a three-tiered WHO grading system also for developmental, glio-neuronal tumors associated with early-onset focal epilepsy. Genetic similarities to Noonan syndrome and Noonan syndrome associated disorders may also suggest the use of targeted treatment options against the MAP kinase and mTOR signaling pathway.

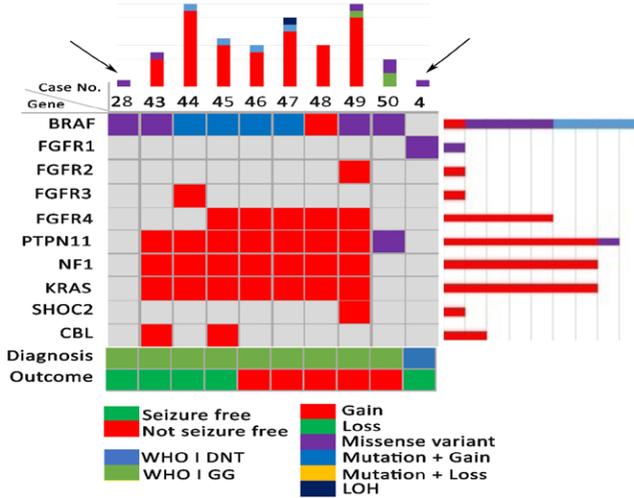


Figure 1: Oncoplot of *PTPN11* altered LEAT compared to a *BRAF-V600E* mutated GG (arrow on left) and a *FGFR1* altered DNT (arrow on right)

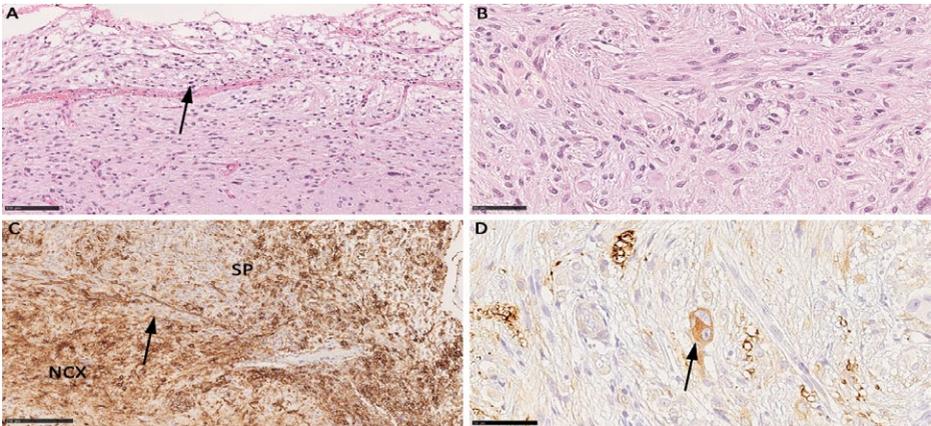


Figure 2: Histopathology findings in a *PTPN11* altered atypical ganglioglioma. Fig. 2A: Subpial growth (arrow) with large, pleomorphic and glio-neuronal phenotype shown in B. C: abundant CD34 immunoreactivity (SP – subpial region). D: the arrow points to a bi-nucleated neuron (MAP2 immunohistochemistry) confirming the diagnosis of ganglioglioma.



472

Molecular refinement of pilocytic astrocytoma in adult patients

Helena Bode^{1,2}, Catena Kresbach^{1,2,3}, Dörthe Holdhof^{1,2}, Mario M. Dorostkar^{4,5}, Patrick N. Harter⁶, Jürgen Hench⁷, Stephan Frank⁷, Alicia Eckhardt^{1,2,8}, Annika K. Wefers³, Sina Neyazi^{1,2}, David Capper^{9,10}, Michael Bockmayr^{1,2,11}, Ulrich Schüller^{1,2,3}

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland;

²Research Institute Children's Cancer Center Hamburg, Hamburg, Deutschland; ³Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁴Center for Neuropathology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Deutschland; ⁵German Center for Neurodegenerative Diseases, Munich, Deutschland; ⁶Institute of Neurology (Edinger Institut), University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ⁷Division of Neuropathology, Institute of Medical Genetics and Pathology, University of Basel, Basel, Schweiz; ⁸Lab of Radiobiology & Experimental Radiation Oncology, Hubertus Wald Tumorzentrum – University Cancer Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁹German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Berlin, and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ¹⁰Department of Neuropathology, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Charité, Universitätsmedizin Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ¹¹Institute of Pathology, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Charité, Universitätsmedizin Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Pilocytic astrocytomas (PA) are the most common primary central nervous system neoplasms in children. The vast majority of cases harbor *KIAA1549-BRAF* fusions and usually go along with an excellent prognosis. In contrast, PA in adult patients are rare, lack *KIAA1549-BRAF* fusions in many cases, and demonstrate a more aggressive clinical course.

Purpose: This project aims at characterizing adult PA regarding their molecular profile and clinical course.

Methods: We identified 55 cases with a histological diagnosis of PA in adulthood (≥ 18 years). Molecular analyses of these cases included DNA methylation analysis, copy number profiling, and DNA sequencing for the most common mutations in the MAPK-pathway.

Results: The mean age of our cohort was 35 years. Tumors were located infratentorially (41 %), supratentorially (41 %), and spinally (18 %). After performing global DNA methylation analyses and applying the DKFZ brain tumor classifier (v12.5), only 25 % of these cases received a significant match to one of the reference methylation classes of PA (score ≥ 0.9). 20 % matched to different entities, and 55 % did not match to any brain tumor class. Furthermore, only 23 % of the tumors exhibited the *KIAA1549-BRAF* fusion. Further analyses of tumors with a significant match to one of the three PA reference classes showed that adult patients mostly had supratentorial PA (LGG_PA_GG_ST, mean age: 20 years, n=45), while children had PA in midline structures (LGG_PA_MID, mean age: 9 years, n=51) or in the posterior fossa (LGG_PA_PF, mean age: 11 years, n=159, p<0.005). Among these tumors defined by DNA methylation, the typical *KIAA1549-BRAF* fusion was found in 94 % of pediatric tumors and only in 45 % of tumors occurring in adults.

Conclusions: In summary, according to DNA methylation profiling, a particularly high fraction of tumors histologically appearing as PA in adult patients do not match known reference cohorts of PA. Many tumors are even reflecting other tumor entities, indicating ambiguous histological features. Furthermore, even in cases that significantly match to PA regarding DNA methylation, the distribution of genetic drivers differs from their pediatric counterparts.

Exploration of cellular origins and therapeutic targets by modeling high grade pediatric glioma of the MYCN subclass in mice

Melanie Schoof^{1,2}, Shweta Godbole³, Carolin Walter^{4,5}, Matthias Dottermusch^{3,6}, Thomas Albert⁵, Annika Ballast⁵, Carolin Göbel^{1,2}, Sina Neyazi^{1,2}, Dörthe Holdhof^{1,2}, Catena Kresbach^{1,6}, Gefion Dorothea Epplen¹, Mirjam Blattner-Johnson^{7,8}, Franziska Modemann^{9,10}, Ann-Kristin Afflerbach^{1,2}, Alicia Eckhardt^{1,11}, Vanessa Thaden¹, Nina Struve^{11,12}, David T. W. Jones^{7,8}, Kornelius Kerl⁵, Julia Neumann^{3,6}, Ulrich Schüller^{1,2,6}

¹Research Institute Children's Cancer Center Hamburg, Hamburg, Germany, Hamburg, Deutschland; ²Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ³Center for Molecular Neurobiology (ZMNH), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, Hamburg, Deutschland; ⁴Institute of Medical Informatics, University of Muenster, Muenster, Deutschland; ⁵Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Children's Hospital Münster, Muenster, Deutschland; ⁶Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁷Hopp Children's Cancer Center (KiTZ), Heidelberg, Deutschland; ⁸Pediatric Glioma Research Group, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ⁹Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation with Division of Pneumology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹⁰Mildred Scheel Cancer Career Center, University Cancer Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹¹Department of Radiotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹²Mildred Scheel Cancer Career Center HaTriCS4, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Pediatric gliomas of the MYCN subclass, a recently described highly aggressive brain tumor entity, frequently carry amplifications of *MYCN* and mutations in *TP53*. These tumors present with a median age of 8 years and a median overall survival of only 14 months. Better treatment options are urgently needed, as the current treatment is ineffective and causes severe side effects.

Here, we describe the generation of a novel mouse model, which can be used for preclinical research. We bred *hGFAP-cre::TP53^{fl/fl}::Isl1-MYCN* mice, which develop large forebrain tumors with 100 % penetrance within the first 80 days of life. The murine tumors show a high similarity with human tumors in histology, gene expression, and global DNA methylation pattern. Single-cell gene expression analyzes of these tumors revealed a large intratumoral cell heterogeneity and, due to the similarity of the tumor cells with oligodendrocytes in different developmental stages, suggests a glial origin of these tumors.

Additionally, we tested the preclinical potential of our mouse model by showing sensitivity of mouse and human tumor cells to AURKA inhibition *in vitro*. We believe that further characterization and utilization of the model will pave the way to improved treatment strategies for patients with these highly aggressive tumors.



769

The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma

Josefine Radke¹, Naveed Ishaque², Reiner Siebert³, Stefan Wiemann⁴, Frank Heppner⁵

¹Universität Greifswald, Pathologie, Greifswald, Deutschland; ²Berlin Institute of Health (BIH), Digital Health Center, Berlin, Deutschland; ³Ulm University & Ulm University Medical Center, Human Genetics, Ulm, Deutschland; ⁴Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ⁵Charité, Neuropathologie, Berlin, Deutschland

Background: Primary lymphomas of the central nervous system (PCNSL) are mainly diffuse large B-cell lymphomas (DLB-CLs) confined to the central nervous system (CNS). Despite extensive research, the molecular alterations leading to PCNSL have not been fully elucidated.

Objectives: In order to provide a comprehensive description of the genomic and transcriptional landscape of PCNSL, we here performed whole-genome and transcriptome sequencing and integrative analysis of 51 lymphomas presenting in the CNS, including 42 EBV-negative PCNSL, 6 secondary CNS lymphomas (SCNSL) and 3 EBV+ CNSL and matched controls. The results were compared to an independent validation cohort of 31 FFPE CNSL specimens (PCNSL, n = 19; SCNSL, n = 9; EBV+ CNSL, n = 3) as well as 39 FL and 36 systemic DLBCL cases outside the CNS.

Results: Somatic genomic alterations in PCNSL mainly affect the JAK-STAT, NFkB, and B-cell receptor signaling pathways, with hallmark recurrent mutations including MYD88 L265P (67 %) and CD79B (63 %), CDKN2A deletions (83 %) and also non-coding RNA genes such as MALAT1 (70 %), NEAT (60 %), and MIR142 (80 %). Kataegis events, which affected 15 of 50 identified driver genes and 21 of the top 50 mutated ncRNAs, played a decisive role in shaping the mutational repertoire of PCNSL. Compared to systemic DLBCL, PCNSLs exhibited significantly more focal deletions in 6p21 targeting the HLA-D locus that encodes for MHC class II molecules as a potential mechanism of immune evasion. Mutational signatures correlating with DNA replication and mitosis (SBS1, ID1 and ID2) were significantly enriched in PCNSL (SBS1: p = 0.0027, ID1/ID2: p < 1x10⁻⁴). Furthermore, TERT gene expression was significantly higher in PCNSL compared to ABC-DLBCL (p = 0.027). Although PCNSL share many genetic alterations with systemic ABC-DLBCL in the same signaling pathways, transcriptome analysis clearly distinguished both into distinct molecular subtypes. EBV+ CNSL cases may be distinguished by lack of recurrent mutational hotspots apart from IG and HLA-DRB loci.

Conclusion: We show that PCNSL can be clearly distinguished from DLBCL, having distinct expression profiles, IG expression and translocation patterns, as well as specific combinations of genetic alterations.

827

Molecular mechanisms of therapy resistance in malignant melanoma brain metastasis

Elisa Schumann¹, Randi Koll², Julia Onken², Karsten Jürchott², Torben Redmer³, Josefine Radke⁴

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³Veterinärmedizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁴Universität Greifswald, Greifswald, Deutschland

Background: Malignant melanoma (MM) is among the tumor entities with the highest potential to spread to the CNS. About 45 % of MM patients suffer from brain metastasis likely proceeding continuously during the course of disease. Genetically and molecularly distinct subclones lead to tumor heterogeneity which is followed by therapy resistance and poor prognosis. Previous studies suggested increased metastatic potential to and within the brain under BRAF inhibitor (BRAFi) therapy, which is caused by upregulation of a subset of molecular drivers controlling migratory and invasion such as the nerve growth factor receptor CD271/NGFR.

Objectives: To gain insight into the molecular features of migration and invasion of patient derived cell lines from MM brain metastases (BM) that were therapy-responsive or therapy-resistant to BRAFi, radiotherapy and immune checkpoint inhibitors.

Methods: We generated patient derived cell lines from MM BM (n = 9) and performed DNA-sequencing (n = 5) and transcriptome analyses (n = 2) of cell lines and concordant tumors (n = 2). Furthermore, we used the Incucyte® Live-Cell Analysis to perform high throughput scratch wound assays with patient derived cell lines, which were genetically modified leading to overexpression or downregulation of *NGFR*.

Results: Transcriptome profiling of BRAFi resistant MM BM revealed that the invasive potential increased during disease progression. This process was accompanied by upregulation of *NGFR* expression. Moreover, it was preserved in patient derived cells lines, which demonstrated significantly higher potential of two-dimensional *in vitro* migration (90 % vs. 76 % after 100 hours). Furthermore, CD271 knockdown was associated with loss-of-expression of several genes involved in migration and invasion.

Conclusion: Brain metastases are the major cause of death in metastasized MM. Probably, BM emerge and progress by the concerted interaction of several molecular programs that are triggered by cells of the tumor microenvironment and/or in response to therapeutic interventions. Our study provides a longitudinal perspective on the progression of brain metastasis and their mechanisms leading to therapy resistance.

899

A peripheral nerve sheath tumor syndrome caused by postzygotic ERBB2 mutations

Michael Ronellenfitsch^{1,2,3,4}, Isabel Gugel⁵, Dusica Babovic-Vuksanovic⁶, Maximilian Rauch^{2,7}, Jens Schittenhelm⁵, Martin U. Schuhmann⁵, Silvia Hofer⁸, Martina Kirchner⁹, Gerhard Marquardt¹⁰, Rouzbeh Banan^{9,11}, Benedikt Sauer^{1,3}, Ulrich Schüller^{12,13,14}, Werner Paulus¹⁵, Matthias Meinhardt¹⁶, Tareq Juratli¹⁶, Albrecht Stenzinger⁹, Stefan Fröhling^{17,18}, Eric Legius¹⁹, Andreas von Deimling^{9,11}, Felix Sahm^{9,11}, Joachim P. Steinbach^{1,2,3,4}, Patrick Harter^{2,3,10}, Victor-Felix Mautner¹², David Reuss^{11,20}

¹Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, Frankfurt, Deutschland; ²University Cancer Center (UCT) Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ³German Cancer Consortium (DKTK), Frankfurt, Deutschland; ⁴Frankfurt Cancer Institute, Frankfurt, Deutschland; ⁵University Hospital Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁶Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, United States; ⁷Goethe University Hospital, Frankfurt, Deutschland; ⁸University Hospital and University of Zurich, Zürich, Schweiz; ⁹Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Deutschland; ¹⁰University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ¹¹DKFZ, Heidelberg, Deutschland; ¹²University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹⁴Research Institute Children's Cancer Center Hamburg, Hamburg, Deutschland; ¹⁵University Hospital Münster, Münster, Deutschland; ¹⁶University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland; ¹⁷NCT Heidelberg and DKFZ, Heidelberg, Deutschland; ¹⁸DKTK, Heidelberg, Deutschland; ¹⁹KU Leuven and University Hospital, Leuven, Belgium; ²⁰Universitätsklinikum Heidelberg, Neuropathologie, Heidelberg, Deutschland

Background: Peripheral nerve sheath tumors (NST) are common manifestations of different tumor syndromes within the neurofibromatosis spectrum, comprised of NF1, NF2 and schwannomatosis. These are caused by inactivating germline mutations in the NF1, NF2, SMARCB1 or LZTR1 tumor suppressor genes respectively. Neurofibromas are closely associated with NF1 and schwannomas occur in both NF2 and schwannomatosis. Occurrence of neurofibroma/schwannoma hybrid tumors is reported in all these syndromes. We recently described ERBB2 mutations in a significant portion of neurofibroma/schwannoma hybrid nerve sheath tumors. Based on clinical criteria, these cases resembled schwannomatosis. However, the somatic genetic profile of the tumors was distinct. Additionally, features untypical of schwannomatosis were present, resembling previously published descriptions of four patients with distinctive but unclassifiable clinical and pathological findings.



Objectives: The aim of the study was the clinicopathological and molecular characterization of ERBB2-mutant peripheral nerve sheath tumors.

Methods: Tumors were evaluated by histology. Next generation sequencing (HD-Panel or Whole exome sequencing) was used to determine the presence of an ERBB2 mutation in at least one tumor of every patient. Pyro-sequencing was used to verify ERBB2 mutations and to determine their presence in additional tumors from a given patient. 850k methylation profiling was used for additional characterizations.

Results: We identified 13 non-related patients with ERBB2 mutant NST, including all 4 previously published patients with an unclassified syndrome. All but two patients were females and tumors developed slowly during adulthood. All patients had multiple NST, which were restricted to a specific anatomic region in several patients while a more widespread distribution of tumors was present in others. The histology showed quite distinctive features within the spectrum of hybrid nerve sheath tumors. Strikingly, in all patients, tumors from distinct anatomic locations harbored the very same activating ERBB2 mutation. The median mutant allele frequency of 12 % was comparatively low (range 4 %-23 %) suggesting that only a subpopulation of cells harbored the mutation. No other candidate driver alteration was found by NGS panel or WES and RNA-sequencing. DNA methylation profiling provided evidence for a distinctive epigenetic profile of ERBB2-mutant NSTs. No chromosomal copy number alterations were detectable. Ongoing molecular analyses will provide additional insight in the pathogenesis of ERBB2-mutant NSTs.

Conclusion: ERBB2 mutations in NST do not occur as isolated somatic events in sporadic tumorigenesis or in the setting of NF1, NF2 or schwannomatosis but represent manifestations of a distinct tumor syndrome most likely caused by postzygotic ERBB2-mosaicism. Diagnosis of ERBB2-mutant NST is of high clinical relevance due to the availability of specific ERBB2 inhibitors and preliminary evidence of their effectiveness. Histology is sufficiently specific for screening purposes but molecular analyses with highly sensitive methods like deep coverage NGS are mandatory for the definitive diagnosis.

900

CNS-tumor patients within the IMPRESS-Norway trial: First year experiences

Pitt Niehusmann^{1,2}, Hege G Russnes^{1,3,4}, Katarina Pucó², Åsmund Flobak^{5,6}, Eli Sihm S. Steinskog⁷, Åse Haug⁷, Sigmund Brabrand^{2,8}, Egil S. Blix^{9,10}, Anne J Skjulsvik^{5,11}, Ragnhild M Wold¹², Henning Leske¹, Hrvoje Miletic^{13,14}, Petter Brandal^{8,15}, Gro L. Fagereng¹⁶, Kjetil Taskén^{3,17}, Åslaug Helland^{3,4,8}

¹Oslo University Hospital, Department of Pathology, Oslo, Norway; ²Oslo University Hospital, Division for Cancer Medicine, Oslo, Norway; ³University of Oslo, Institute of Clinical Medicine, Oslo, Norway; ⁴Oslo University Hospital, Department of Cancer Genetics, Institute for Cancer Research, Oslo, Norway; ⁵Norwegian University of Science and Technology, Department of Clinical and Molecular Medicine, Trondheim, Norway; ⁶St. Olav University Hospital, The Cancer Clinic, Trondheim, Norway; ⁷Haukeland University Hospital, Department of Oncology, Bergen, Norway; ⁸Oslo University Hospital, Department of Oncology, Oslo, Norway; ⁹UiT - The Arctic University of Norway, Institute of Clinical Medicine, Tromsø, Norway; ¹⁰University Hospital of North Norway, Department of Oncology, Tromsø, Norway; ¹¹St. Olav University Hospital, Department of Pathology, Trondheim, Norway; ¹²University Hospital of North Norway, Department of Pathology, Tromsø, Norway; ¹³University of Bergen, Department of Biomedicine, Bergen, Norway; ¹⁴Haukeland University Hospital, Department of Pathology, Bergen, Norway; ¹⁵Oslo University Hospital, Section for Cancer Cytogenetics, Institute for Cancer Genetics and Informatics, Oslo, Norway; ¹⁶Oslo University Hospital, Institute for Cancer Research, Oslo, Norway; ¹⁷Oslo University Hospital, Department of Cancer Immunology, Institute for Cancer Research, Oslo, Norway

Background: IMPRESS-Norway is a nation-wide precision medicine trial for cancer patients in Norway that launched April 1st 2021. In this investigator-initiated, prospective, open-label, non-randomized combined basket- and umbrella-trial, patients are enrolled into multiple parallel treatment cohorts. Patients with progressive cancer disease, including primary CNS-neoplasms, with no further standard therapy to offer, are eligible. All drugs available in IMPRESS-Norway

are regulatory approved. Currently, five different pharmaceutical companies provide 16 drugs, and we are in process to acquire eight additional drugs for patients in this study.

Methods: Comprehensive genomic profiling (gene-panel analysis of >500 genes) is performed as part of the Norwegian public health care system. Patients consenting to the IMPRESS-Norway profiling phase contribute their clinical and molecular data for research and are screened for cell-free circulating tumor DNA. Patients with identified biomarkers matching available drugs are referred by the national molecular tumor board for inclusion in the IMPRESS-Norway treatment phase. These patients will have extensive biobanking as well as whole genome molecular profiling of their tumors before and during treatment. In the IMPRESS-Norway treatment phase, each cohort is defined by the patients' tumor type, molecular profile of the tumor, and study drug. Treatment outcome in each cohort is monitored using a Simon two-stage-like 'admissible' monitoring plan to identify evidence of clinical activity. The primary objective in the study is clinical benefit of treatment at 16 weeks of treatment; defined as complete response, partial response, or stable disease. Here, we report on patients with CNS-neoplasms included in the IMPRESS-Norway profiling and treatment phases.

Results: As of April 30th, 2022, twenty-four patients with CNS-neoplasms had been included in the molecular profiling phase of IMPRESS-Norway and 22 had completed evaluation at the molecular tumor board (see Table 1). Tumor mutation burden (TMB) in CNS-tumor tissue samples ranged from 1.6-250 somatic mutations per megabase (mut/Mb; median=4.7, n=23). In liquid biopsies, blood TMB ranged from 0-6 mut/Mb (median=0; n=21), indicating a limited efficacy of this analysis in CNS-tumor patients. In five of the 22 patients with completed evaluation, we identified biomarker, which allowed allocation to an IMPRESS-Norway treatment-cohort (ratio of CNS-patients with targetable biomarker was similar to the overall inclusion of patients into treatment cohorts, 67/295). One glioblastoma patient showed complete response according to RANO at 39 weeks.

| Diagnosis | Treatment cohort |
|---|------------------|
| Glioblastoma, IDH-wildtype (n=13) | n=3 |
| Astrocytoma, IDH-mutant (n=4) | n=0 |
| Anaplastic meningioma (n=1) | n=0 |
| Atypical meningioma (n=1) | n=0 |
| Diffuse midline glioma, H3 K27-altered (n=1) | n=1 |
| High-grade astrocytoma with piloid features (n=1) | n=1 |
| Myxopapillary ependymoma (n=2) | n=0 |
| Supratentorial ependymoma (n=1) | n=0 |

Table 1.

Due to increasing test capacity, we anticipate to double the number of included CNS-tumor patients within the next 6 months. Whole genome sequencing data from patients included into the treatment cohorts are obtained successively.

Conclusion: Patients with advanced cancer progressing on standard treatment are referred to treatment in IMPRESS-Norway after advanced molecular diagnostics. Molecular alterations indicating benefit of drugs currently available in the study are detected in a reasonable number of patients with CNS-neoplasms.



Neurodegenerative Erkrankungen

63

CNN-supported quantification of fat compartments at abdominal MRI applied to ALS patients

Ina Vernikouskaya¹, Hans-Peter Müller², Dominik Felbel¹, Francesco Roselli², Albert Christian Ludolph², Volker Rasche¹, Jan Kassubek²

¹Ulm University Medical Center, Internal Medicine II, Ulm, Deutschland; ²University of Ulm, Neurology, Ulm, Deutschland

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most frequent adult onset neurodegenerative motor neuron disease characterized by catabolism¹, and patients begin to lose weight more than 10 years before the onset of motor symptoms². ALS patients have been shown to display an expanded ratio between visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT)³.

Accurate segmentation of body fat compartments from MRI is, however, a challenging task due to the limited reproducibility of semi-manual delineations and artifacts. Concerning organ segmentation, learning-based algorithms and especially convolutional neural networks (CNN) have been proven to outperform traditional methods in speed and reproducibility.

Aims: The aim of this study was to automate the discrimination of abdominal body fat compartments into SAT and VAT from T1-weighted MRI using deep CNN and to quantify the fat ratio in patients with ALS as compared to the control cohort.

Question: May CNN-supported segmentation of body fat compartments serve for unbiased analysis of the VAT/SAT ratio parameter as a potential biological marker?

Methods: 74 ALS patients (age 60 ± 12 , m/f 50/24) and 81 healthy subjects (56 ± 15 , 42/39) underwent MRI examination with multi-slice T1-weighted spin-echo sequence. All available data were split in training (50 %), validation (6 %), and test (44 %) data, based on age and BMI strata. Semi-automatic segmentation of subcutaneous and visceral fat was performed with an established reference method using software package ATLAS⁴. The obtained SAT/VAT masks were used for training of the CNN of U-Net like architecture.

Performance of the segmentation using CNN was evaluated in terms of dice coefficients. Volumetric computation of segmented SAT and VAT for all test objects was performed with reference and CNN-based methods and compared by Pearson correlation. VAT/SAT ratio was assessed.

Results: The dice coefficients between the CNN-supported and reference segmentations comprised 0.87 ± 0.04 for SAT and 0.64 ± 0.17 for VAT in the control group and 0.87 ± 0.08 for SAT and 0.68 ± 0.15 for VAT in the ALS group. A significant linear correlation between the CNN predicted and reference method with Pearson coefficients 0.992 in controls and 0.977 in ALS patients was observed for SAT, whereas lower Pearson coefficients 0.653 in controls and 0.814 in ALS patients were obtained for VAT. Significant difference for the VAT/SAT ratio was observed when comparing ALS patients versus healthy subjects with the p-value of 0.002.

Figure 1 on the following page shows the SAT and VAT segmentation results in healthy controls and ALS patients.

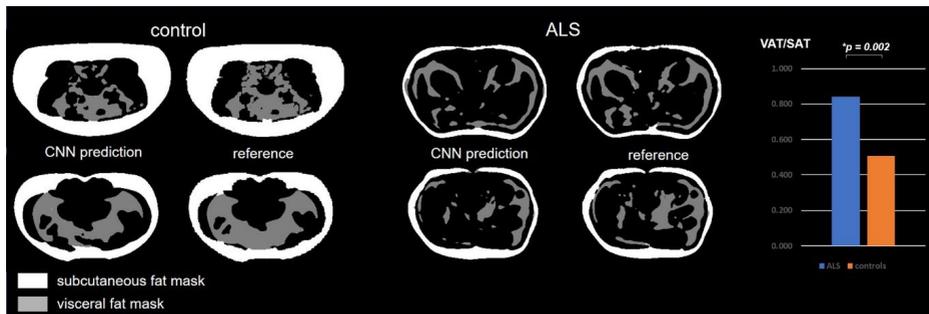


Figure 1. Comparison of CCN-based segmentation vs. reference segmentation and VAT/SAT ratio plot in healthy controls and ALS patients.

Conclusions: The obtained results in the T1-weighted MRI data in the ALS patient cohort could reproduce the results of a reference technique in a user-independent manner with high accuracy. CNN-supported quantification of VAT/SAT ratio might serve as a biological marker in ALS body composition assessment, potentially as a secondary read-out for clinical trials.

References:

1. Dupuis et al, Lancet Neurol. 2011
2. Peter et al, Eur J Epidemiol. 2017
3. Lindauer et al, PLoS One. 2013
4. Müller et al, NMR Biomed. 2011

357

Neurodegenerative iron storage disease (neuroferritinopathy) caused by a novel frameshift mutation in the ferritin heavy chain gene (FTH1 c.341-342del)

Vincent Umatham^{1,2}, Daniel Amsel¹, Christina Becker³, Corinne Kasan³, Andrea May⁴, Klaus Nehmer⁴, Andreas Günther^{4,5}, Carmen Selignow¹, Anna Nishimura¹, Ioannis Alexopoulos⁵, Attila Németh¹, Nadja Ritschel¹, Axel Weber⁷, Till Acker¹, Anne Schänzer¹

¹Institut für Neuropathologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland; ²Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Ulm, Deutschland; ³Institut für Pathologie, Zytologie und Molekularpathologie MVZ, Wetzlar, Deutschland; ⁴Pneumologische Klinik, Agaplesion Evangelisches Krankenhaus, Gießen, Deutschland; ⁵Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland; ⁶Institute for Lung Health, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland; ⁷Institut für Humangenetik, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland

Introduction: Neuroferritinopathy (NF) is a rare hereditary neurodegenerative disorder associated with increased iron deposition in the brain and extracerebral organs such as the kidney, liver, skin and skeletal muscle. The ferritin complex consists of 24 subunits of ferritin light and heavy chains and converts free iron into a non-redox active storage form. Clinically, the focus is on Chorea-Huntington-like movement disorders. So far, only mutations in the ferritin light chain gene (*FTL*) have been described in NF.



Material and methods: A 78-year-old female patient died of covid-19-associated pneumonia and was autopsied. Standard staining (HE, Prussian Blue), immunohistochemical and immunofluorescence staining as well as electron microscopic analyses were performed on paraffin-embedded formalin-fixed (FFPE) tissue of the patient from different brain regions as well as heart, lung, liver and kidney. Whole slide images scans were done by Hamamatsu NanoZoomer S360 and evaluated morphometrically with QPath. Whole-exome sequencing (WES) was done from FFPE material of the basal ganglia.

Results: Macroscopically, no pathology was found in the brain. Microscopically, numerous inclusion bodies (IB) were seen in the brain and sporadically in the liver and kidney. The IB were homogeneously sharply defined on HE stains and up to 13 µm in size (normal nuclear diameter: approx. 5-6 µm), with strong Fe³⁺ deposits in the Prussian blue staining. Ultrastructurally, the IB showed intranuclear, fine granular aggregates with lateralisation of the chromatin to the inner side of the membrane. Immunohistochemistry for FTL and ferritin heavy chain protein (FTH) showed clear nuclear expression in the IB. In contrast, the cells in the control tissue had predominantly perinuclear, cytoplasmic expression. Quantitative evaluation showed increased FTH expression in the patient: frontal cortex (CF): 0.2%, occipital cortex (CO): 0.3%, hippocampus: 0.08%, basal ganglia (BG): 0.7%, dentate nucleus (DN): 1.7% compared to control tissue (CF: 0.06% CO: 0.04% Hippocampus: 0.04% BG: 0.08% DN: 0.4%). The ratio of FTH expression (compared to control tissue) was highest in the BG (1:8.4), followed by the CO (1:8.3) and lowest in the hippocampus (1:2.1). WES revealed a previously undescribed variant (double deletion) in the ferritin heavy chain gene (*FTH1* c.341-342del). Wild-type sequence in *FTL*.

Discussion: The present study describes for the first time a patient with NF caused by a previously undescribed mutation in the *FTH1* gene with presentation of numerous IB in the brain and sporadically in extracerebral tissue. These results suggest that the function of the ferritin complex can be disturbed not only by an *FTL*- but also by an *FTH1*-mutation, leading to pathological deposition of ferritin complexes. With extended analyses, it could be shown that the IB correspond to enlarged cell nuclei with intranuclear ferritin accumulations. Furthermore, a high variability in distribution of the IB in different brain regions was found.

Summary: Mutation in *FTH1* (c.341-342del) is associated with a rare neurodegenerative disease with increased intranuclear iron deposition mainly in the BG and DN, possibly showing a similar pathomechanism to the known *FTL*-mutation. If NF is clinically suspected, mutations should therefore be investigated not only in the *FTL*-gene but also in the *FTH1*-gene.

663

The contribution of LATE-NC to neuron loss, granulovacuolar degeneration and dementia in Alzheimer's disease.

Dietmar Thal^{1,2,3}, Klara Gawor^{1,3}, Evelien Van Schoor^{1,3,4}, Sebastiaan Moonen^{1,3,4}, Jolien Schaevebeke^{1,3,4}, Rik Vandenberghé^{3,4,5}, Mathieu Vandenbulcke^{3,4,6}, Christine A. F. von Arnim^{7,8}, Marta Koper^{1,3,4}, Sandra Tomé^{1,3}
¹KU-Leuven, Department of Imaging and Pathology, Laboratory for Neuropathology, Leuven, Belgium; ²UZ Leuven, Department of Pathology, Leuven, Belgium; ³Leuven Brain Institute, Leuven, Belgium; ⁴KU Leuven, Department of Neuroscience, Leuven, Belgium; ⁵UZ Leuven, Department of Neurology, Leuven, Belgium; ⁶UZ Leuven, Department of Psychiatry, Leuven, Belgium; ⁷Göttingen University, Department of Geriatrics, Göttingen, Deutschland; ⁸Ulm University, Neurology, Ulm, Deutschland

Background: TDP-43 pathology in Alzheimer's disease (AD) is currently considered as a co-pathology belonging to the spectrum of limbic-predominant, age-associated TDP-43 encephalopathy (LATE). AD cases with TDP-43 pathology have greater medial temporal lobe atrophy and cognitive decline compared to AD cases without TDP-43. Recently, we showed that the accumulation of the necrosome (executer complex of necroptosis which is a programmed form of necrosis) in granulovacuolar degeneration (GVD) in AD is associated with neuron loss.

Aims: Here, we aim to clarify whether necroptosis in AD is related to TDP-43 pathology, i.e., LATE neuropathological changes (LATE-NC) and indicates a contribution of LATE-NC to the degeneration/ death of neurons in AD. By doing so, we will determine the impact of LATE-NC on AD-NC, neuron loss, especially necroptosis, and cognitive decline.

Research question: Does TDP-43 pathology in LATE contribute to neurodegeneration via necrosome accumulation and necroptosis in AD and, if so, is this related to tau pathology.

Methods: We used 234 human post-mortem brains from 89 non-AD controls, 82 p-preAD and 63 AD cases. We determined amyloid- β (A β) (MTL = medial temporal lobe-based) phases, Braak neurofibrillary tangle (NFT) stages, LATE-NC stages and GVD stages, which described the anatomical spread of GVD bodies, and the frequency of GVD-affected neurons in a given region. From these, 66 cases were assessed for neuronal density in the CA1 subfield of the hippocampal formation and 186 were retrospectively assessed for clinical dementia rating (CDR) scores.

In a subset of 27 cases covering 9 non-AD controls (without TDP-43 pathology), 8 symptomatic AD cases without TDP-43 pathology (AD^{TDP}) and 10 symptomatic AD cases with TDP-43 proteinopathy (i.e.: LATE-NC; AD^{TDP+}), we quantified neuronal density, severity of pTDP-43, pMLKL (a component of the activated necrosome) and pTau pathology.

Results: We found that LATE-NC and Braak NFT stages contribute independently to GVD severity when being covariates the same model term ($p < 0.001$). LATE-NC and Braak NFT stages were associated with neuronal density in the hippocampus ($p = 0.022$ and $p = 0.004$, respectively). Braak NFT stage alone showed also an association with neuronal density ($p < 0.001$). Partial correlation analysis corroborated these data and revealed that Braak NFT and LATE-NC stage are significantly correlated with GVD stage and CDR score. In the 27 cases used for quantitative assessments, the absence of pTDP-43 was associated with less neuronal loss in AD^{TDP} cases compared to AD^{TDP+} ($p = 0.0204$). AD^{TDP+} cases exhibited significantly more pMLKL-positive neurons, when compared to AD^{TDP} cases ($p = 0.025$) and non-diseased controls ($p < 0.0001$). Consistently, AD^{TDP+} cases also showed enhanced numbers of pTau exhibiting neurons compared to AD^{TDP} ($p = 0.045$) and controls ($p < 0.0001$).

Conclusions: Thus, LATE-NC contributes independently to neuronal loss and GVD severity. Further, these data highlight the impact of cytoplasmic TDP-43 aggregation on pTau pathology as well as on necroptosis activation in AD.

Support: FWO.

695

The role of C3 inhibition in an iPSC NMJ model of neuroinflammation

Scott Baver¹, Virginia Smith², Yan Li¹, David Eyerman¹, Ashley Robertson², Leticia Lenkiu², Heather Cannon², Daisy Martinez², Hannah Hanson², James Hesperos²

¹Apellis, Waltham, United States; ²Hesperos, Orlando, United States

Background: The complement cascade is a critical component of the immune system, and dysfunction of complement has been implicated in ALS. Components of the complement cascade, including C3, are reported to be deposited on neuromuscular junctions (NMJs) of muscle biopsies in people with ALS.

Objectives: Evaluate the effect of complement C3 inhibition on NMJ function in response to inflammatory stimulations in a human iPSC-derived NMJ model.

Question: While the therapeutic potential of complement system modulation has been explored via use of embryonic knockout animals in ALS models, its effects in clinically relevant human cell-based models are unknown.

Methods: NMJ systems were established by plating human iPSC-derived motoneurons, skeletal myoblasts, Schwann cells, microglia, and activated or inactivated THP monocytes in a compartmentalized co-culture system. Activated and inactivated monocytes were plated at ratios of 4:1-1:50 (vs. skeletal myoblasts). ALS model systems were created using SOD-1 (E100G) or TDP-43 iPSC-derived cells compared to control NMJs established from wild-type iPSC-derived cells. To determine the role of C3 on NMJ function, the C3 inhibitor APL-2 (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and human complement serum (0.05 %)



were acutely dosed for 3 hours. Complement C3 expression was assessed by immunocytochemistry, and NMJ number and fidelity were calculated by assessing the number of functional myotubes under indirect stimulation and the ratio of number of successful contractions to number of pulses at a given frequency, respectively. All experiments were replicated twice in triplicate.

Results: Functional NMJ systems were assessed with the addition of various ratios of activated or inactivated monocytes to skeletal muscle-side of the culture chamber. Addition of activated monocytes resulted in reduced NMJ number and function. In addition, while C3 expression was observed with THP-monocytes, activation of M1 macrophages increased C3 activity. Human complement serum potentiated the effects of M1 macrophages; further decreasing NMJ numbers and reducing NMJ fidelity. Acute treatment with APL-2 attenuated these effects. Compared to wild-type, SOD-1 and TDP-43 NMJ systems reduced NMJ number and fidelity. The reduction in SOD-1 NMJ number and fidelity was greater than that of TDP-43 NMJ system.

Conclusions: These data demonstrate that modulating C3 with APL-2 in the presence of an inflammatory NMJ environment could improve overall function of the NMJ in related disease states.

912

Fast-track procedure for the neuropathological assessment of neurodegenerative diseases

Benjamin Englert^{1,2,3}, Viktoria Ruf¹, Jochen Herms^{1,2,3}

¹Ludwig-Maximilians University, Center for Neuropathology and Prion research, Munich, Deutschland; ²German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Deutschland; ³Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Deutschland

Background: In order to exclude Creutzfeldt-Jakob disease we have established a fast-track assessment of all brains that we receive at the Neurobiobank Munich.

Aims and questions: We aim to evaluate the concordance between fast-track working diagnosis and the full histological work-up of the brain of patients clinically diagnosed with a neurodegenerative disease.

Methods: Two predefined, easily accessible brain regions (frontal superior gyrus and cerebellar hemisphere) were sampled, fixed in formalin, treated with formic acid and embedded together in one paraffin block. H&E stain and six immunostains (antibodies against prion protein, α -Synuclein, β -Amyloid, phospho-Tau, phospho-TDP43, p62) were performed. 133 cases were analysed. Diseases in which a diagnosis cannot be made by analysing these two brain regions like pure amyotrophic lateral sclerosis and Huntington disease have been excluded from this analysis.

Results: In 96.2 % of cases the fast-track neuropathological diagnosis was confirmed by the conventional pathological work-up of the entire brain. Only in four cases evaluation of additional brain regions was necessary to make a conclusive histopathological diagnosis. Only in one case in our study (of an unusual tauopathy) the fast-track diagnosis needed to be corrected.

The suspected clinical diagnosis was neuropathologically confirmed by fast-track histology in only 60.2 % of cases. In 39.8 % the clinical diagnosis was either different or ambiguous.

Conclusion: Our study shows that histological and immunohistochemical screening of two selected brain regions (superior frontal gyrus and cerebellum) is indeed sufficient for establishing a reliable working diagnosis of patients with a neurodegenerative disease in over 96 % of cases. Given the rapid workflow, a prompt response from the neuropathology to clinicians may improve the accuracy of clinical diagnosis.

This procedure does not allow precise neuropathological disease staging and certain co-pathology cannot be fully appraised. Diseases like pure ALS or HD cannot be neuropathologically verified on these two brain regions and the contribution of vascular pathology to the clinical picture cannot be precisely assessed.

Neurodegeneration in HSAN1 due to ATL1 (Gly66Gln) mutation is associated with defective ER- protein quality control and compromised autophagy

Istvan Katona¹, Hülya-Sevcan Daimagüler², Haihong Guo¹, Priyanka Tripathi¹, Antonio Sechi³, Alfred Yamoah¹, Shelisa Tey¹, Michael Schröder¹, Jürgen Klingelhöfer⁴, Joachim Weis¹, Anand Goswami¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Neuropathologie, Aachen, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Kinderklinik, Köln, Deutschland;

³Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Zell- und Tumorbioogie, Aachen, Deutschland; ⁴Klinikum Chemnitz, Klinik für Neurologie, Chemnitz, Deutschland

Background: Atlastin-1 (ATL1) functions as a GTPase and is crucial for endoplasmic reticulum (ER) shaping and ER-microtubule interactions. Mutations in ATL1 have been reported to cause hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1D (HSAN1D) as well as hereditary spastic paraplegia 3A (SPG3A). ATL1 mutation have been linked to abnormal ER morphology; still the molecular pathomechanism of defective ER structures and their pathological consequences contributing to HSAN1D and SPG3A have not been investigated in detail so far.

Question: We asked if/how ATL1 participates in autophagy process.

Methods: We used biochemical and immunocytochemistry approaches followed by live cell imaging in cell culture models overexpressing normal and mutant ATL1 proteins. We corroborated our findings with comparative ultrastructural analysis on cell culture models and on biopsy samples.

Results: We observed that over-expression of mutant ATL1 (Gly66Gln) forms protease resistant large, globular ER associated aggregates in cell culture models, which further leads to ER stress and structural abnormalities of ER and associated compartments. Interestingly while endogenous ATL1 protein is degraded by ubiquitin proteasome system (UPS), mutant ATL1 impairs UPS, induces proteotoxicity and cell death. Autophagy, which activates as a compensatory mechanism, also compromises at multiple steps, probably due to deformities of ER and persistent proteotoxic stress. Extensive workup of skin, sural nerve and muscle biopsy material of a rare Gly66Gln HSAN1 patient revealed prominent loss of myelinated and unmyelinated sural nerve fibres, but only minor neurogenic muscular atrophy. Ultrastructural analysis on this biopsy revealed signs of altered autophagy in axons as well as prominent alterations of Schwann cell nuclei/nuclear envelope. In line with this, HSAN1 patient's fibroblasts showed similar defects.

Conclusion: Overall, our results support the notion that neurodegeneration in HSAN1 due to ATL1 mutation is closely linked with the deformed ER and associated functions including autophagy. Neurons and distal axons are particularly vulnerable to such pathomechanism, thus explaining the degenerative phenotype in HSAN 1 and related diseases.

Single-Nucleus Chromatin Accessibility Profiling in Four-repeat Tauopathies

Viktoria Ruf¹, Nils Briel^{1,2}, Sigrun Roerber¹, Janina Mielke¹, Mario M Dorostkar¹, Otto Windl^{1,2}, Thomas Arzberger^{1,2,3}, Felix L. Strübing^{1,2}, Jochen Herms^{1,2,4}

¹Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, München, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, München, Deutschland; ³Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland; ⁴Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Background: Progressive supranuclear Palsy (PSP) and Corticobasal degeneration (CBD) are sporadic neurodegenerative diseases characterized by aggregates of hyperphosphorylated four-repeat tau (4R-tau) in neurons, oligodendrocytes and astrocytes, where *tufted astrocytes* (TA) are a typical hallmark of PSP, whereas *astrocytic plaques* (AP) are pathognomonic for CBD. The molecular mechanisms underlying tau aggregation and neurodegeneration are largely unclear.



Aims and questions: To characterize chromatin accessibility profiles of PSP and CBD using ATAC-Seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin using Sequencing) to contribute to a better understanding of the underlying pathomechanisms of PSP and CBD.

Methods: ATAC-Seq was performed on 45,000 isolated single nuclei from the frontal cortex of 4 PSP and 4 CBD patients and 5 healthy controls. After preprocessing and quality control, gene accessibility (GA), gene ontology (GO) and transcription factor motif enrichment (TFME) analysis were conducted using *SnapATAC*. *gchromVAR* was applied to map genetic risk variants to peaks and *Cicero/tradeSeq* was used for pseudotime analysis and repeated TFME analysis.

Results: We found that GA of tauopathy-associated genes was substantially altered in the brains of PSP and CBD patients and could demonstrate that PSP- and FTD-associated genetic risk variants are particularly linked to astrocytic chromatin accessibility profiles. GO enrichment analysis of significantly different transcription factor motifs (TFM) in astrocytes identified numerous motifs belonging to the immediate early response (IER; e.g. FOS and JUN family) or intracellular homeostasis and protein degradation (e.g. MAF family and NFE2).

Moreover, pathway analysis highlighted immunological terms related to both innate and acquired immunity. Pseudotime analysis of transcription factor motif enrichment (TFME) revealed for CBD a trajectory terminating in a population of CBD-derived astrocytes, whereas for PSP no such disease-defined cluster was apparent. Accordingly, a decrease was observed for TFs associated with early state astrocytic differentiation in CBD, while TFME of IER-related TFs considerably increased along the pseudotime axis.

Conclusions: Our study revealed genetic dysregulation affecting neurodegenerative, neuroinflammatory and degradation processes and particularly points to a major role of astrocytes in the pathogenesis of PSP and CBD. However, to understand the downstream mechanisms, further independent validation especially at the transcriptome and protein level will be necessary.

Github resource: https://github.com/nes-b/snATAC-seq_psp_cbd

960

Application of a human stem cell transplantation model of Alzheimer's disease to examine disease-associated changes at a single cell level *in vivo*

Wenhui Qu¹, Matti Lam², Aayushi Mahajan³, Nelson Humala³, Osama Al Dalahmah¹, Jason Mares², Trang Nguyen¹,

Ismael Santa-Maria¹, Andrew Sproul¹, Markus Siegelin¹, James Goldman¹, Peter Canoll¹, Vilas Menon², Gunnar Hargus¹

¹Columbia University Medical Center, Department of Pathology and Cell Biology, New York, United States; ²Columbia University Medical Center, Department of Neurology, New York, United States; ³Columbia University Medical Center, Department of Neurosurgery, New York, United States

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia and is characterized by widespread degeneration of the central nervous system with amyloid and tau pathology leading to severe impairment of learning and memory. Despite the high number of patients with AD, the molecular mechanisms leading to neurodegeneration are only partially understood and effective treatment options still do not exist.

Aims/Questions: Here, we applied a human stem cell model of AD to study disease-modifying roles of neural cells at a single cell level *in vivo*.

Methods: To this end, we differentiated induced pluripotent stem cells (iPSCs) with the familial AD-associated APP^{V717I} mutation in the amyloid precursor protein as well as isogenic control cells into neural progenitor cells (NPCs) and neurons.

Results: APP^{V717I} neurons showed reduced neurite outgrowth and demonstrated an increased susceptibility towards oxidative stress with changes in metabolic programs. We injected APP^{V717I} and control NPCs into the brains of immunocompromised NSG mice resulting in neuronal grafts in both groups two months after injection with activation of

microglial cells and presence of reactive astrocytes within and around the grafts. We then performed single nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) on microdissected grafts to characterize gene expression and dysregulated pathways in *APP^{V717}* versus control neurons as well as in astroglial cells and microglia in response to *APP^{V717}* and control neurons at a single cell level.

Conclusions: Our findings show that iPSCs represent a powerful cell source to study mechanisms of disease development *in vitro* and *in vivo*. This stem cell model of AD could also be used as a cellular platform for high-throughput drug screening purposes to identify potential therapeutic targets in AD.



Entzündliche ZNS-Erkrankungen

60

Pathological and genetic characterization of JC Virus encephalopathy with an eleven-year-long disease course

Marco Mlynek¹, Adriane Kuttlovci¹, Marek Jauß², Cornelia Tennstedt-Schenk³, Lidia Stork¹, Christine Stadelmann¹, Imke Metz¹

¹Institut für Neuropathologie - Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Ökumenisches Hainich Klinikum gGmbH, Mühlhausen/Thüringen, Deutschland; ³Institut für Pathologie, Mühlhausen/Thüringen, Deutschland

The JC polyomavirus (JCPyV) typically causes progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in immunocompromised humans. The pathology shows demyelinated white matter lesions with infection of glial cells, but very few infected cortical pyramidal neurons. In contrast, another JCPyV-associated disease is JC virus encephalopathy (JCVE), which is characterized by numerous infected neurons. While the non-coding control region of JCPyV in PML shows genetic rearrangements (so-called prototype), in JCVE the archetype virus is found, which is also present in healthy individuals. We provide a detailed clinical, (histo)pathological and genetic description of a patient with JCVE. We analyzed different lesion areas for viral infection and replication of glial and neuronal cells. In addition, demyelination, cell loss and axonal damage were investigated. We present a 54-year-old male patient with an exceptionally long disease course over eleven years who was diagnosed with JCVE. He developed slowly progressing myoclonia, numbness of the upper and lower extremities, pharmacoresistant seizures and a general cognitive decline. MRI showed a progressive atrophy of the cortex with cortical and subcortical parenchymal lesions. There was no clear evidence of immunosuppression. A variant of unclear significance in the interferon-induced with helicase C domain 1 (IFIH1) gene was found. He died due to status epilepticus and pneumonia. Macroscopy showed extensive cystic white matter lesions with preservation of the cortical ribbon (Figure 1A). Histology revealed in addition lesions with ongoing viral infection. Here, the number of infected neuronal and glial cells outnumbered clearly the number of replicating cells, suggesting a limited viral replication (Figure 1B).

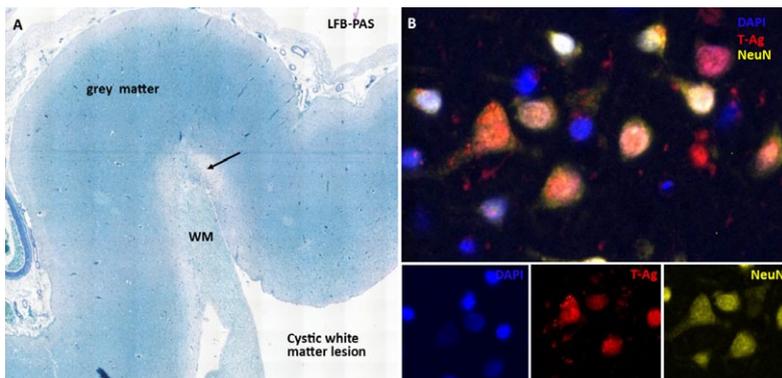


Figure 1. (A) Cortex with juxtacortical lesion (arrow) and massive cystic changes within the white matter (WM). (B) Multiple infected cortical pyramidal neurons (T-Ag = early viral protein, indicating infection, NeuN = neuronal marker).

Nevertheless, a pronounced decrease in oligodendrocytes was observed, while no major loss of astrocytes and neurons was found. Juxtacortical lesions showed prominent axonal damage and loss. Late lesions were characterized by a necrotic-cystic tissue defect located primarily at the gray-white junction and later spreading throughout the white matter. Only few publications describe JCVE as a new entity of JC virus pathologies characterized by a prominent infection of neurons.

What distinguishes our case from others is the extraordinarily long disease course without clear evidence of immunodeficiency. A variant of unclear significance in the IFIH1 gene was found. IFIH1 encodes the MDA5 protein (pattern-recognition-receptor), which is part of the innate immune system and is mainly responsible for the activation of the antiviral immune response such as the induction of interferon-1/ β - α . This mutation potentially predisposed to the JCPyV infection. The slow disease progression in our patient is possibly due to relatively well-preserved immune function. The presence of a stable, archetype variant could also indicate a less productive viral variant.

Our detailed histological description shows that infected cells clearly outnumbered replicating cells, leading to production of virus in only single cells. Despite numerous infected neurons, in the long run white matter lesions with a pronounced tissue destruction prevailed. Thus, destructive white matter lesions seem to be a pivotal histopathological characteristic of JCVE.

122

Reduction of oligodendrocyte populations in patients with late-onset multiple sclerosis

Schirin Stephan¹, Lidia Stork¹, Wolfgang Brück¹, Christine Stadelmann-Nessler¹, Imke Metz¹
¹University Medical Center Göttingen, Institute of Neuropathology, Göttingen, Deutschland

Background: Over 2.8 million people worldwide suffer from multiple sclerosis (MS) - a chronic inflammatory demyelinating disease of the CNS. Typical or normal-onset MS (NOMS) manifests in young adults (20-40 years old). In 3-12% of cases, the disease begins in elderly patients >50 years of age (late-onset MS or LOMS). Such patients more often suffer from primary progressive MS, faster disease progression, and worse recovery from relapses, as well as age-related comorbidities. Animal studies suggest a less efficient remyelination in elderly animals. Marked remyelination, which is observed in 23-50 % of MS lesions in young adult-onset patients, could be slower and less successful in LOMS. A recent study showed that cells expressing BCAS1 represent a subpopulation of actively myelinating oligodendrocytes, and can serve as a reliable marker of ongoing remyelination.

Questions: We addressed the question, if myelin regeneration in LOMS patients is less effective.

Methods: We performed histological analyses of three oligodendrocyte markers that correspond to different oligodendrocyte maturation stages (Olig2 positive cells with a strong nuclear signal for oligodendrocyte precursor cells, BCAS1 for myelinating oligodendrocytes, and NogoA for mature oligodendrocytes) in biopsy specimens from LOMS patients (n=30), and compared them with NOMS patients (n=25).

Results: The number of mature oligodendrocytes was significantly lower in the normal appearing (non-demyelinated) (p=0.02) and perilesional white matter (p<0.0001) in patients with LOMS compared to NOMS. Moreover, mature oligodendrocytes in these regions showed a negative correlation with the age of patients (r=-0.5, p=0.01). There were no differences in the number of oligodendrocyte precursor cells between the two groups. Also, the population of active myelinating BCAS1+ oligodendrocytes was significantly lower in LOMS compared to NOMS patients in the normal-appearing white matter (p=0.03). Again, the number of myelinating cells correlated negatively with the age of patients (r=-0.5, p=0.01). In both groups, the highest number of active myelinating oligodendrocytes was found in early active demyelinating lesions and here at the lesion edge. Although no significant differences in the number of active myelinating cells was found in lesion areas comparing LOMS and NOMS, a trend for higher numbers of myelinating cells was



observed in the center of late active lesions in NOMS. In general, older lesions (late active demyelinating and inactive lesions) showed lower numbers of active myelinating cells. LOMS patients had a significantly higher EDSS score (median 3.5, $p=0.003$) at last follow-up as compared to NOMS patients (median 2.0). A higher EDSS score was associated with a lower number of both mature and oligodendrocyte precursor cells in active MS lesions ($r=-0.42$, $p=0.01$ and $r=-0.54$, $p=0.002$ respectively).

Conclusions: We observed a significant reduction of active myelinating and mature oligodendrocytes in the periplaque and normal appearing white matter of LOMS patients. This may result in a lower remyelination within lesions. Our results suggest a more efficient remyelination in NOMS compared to LOMS. Importantly, we show that a higher EDSS at last follow-up in LOMS patients negatively correlates with the number of oligodendrocytes within lesions, emphasizing the importance of a loss of oligodendrocytes for clinical disability. Study supported by Sanofi Genzyme.

939

Schwann cell remyelination is a salient feature of spinal NMO with neuroprotective potential

Carolina Thomas^{1,2}, Josephine Sophia Owens¹, Parinaz Yavarzadeh¹, Anne Winkler¹, Christine Stadelmann¹
¹Institut für Neuropathologie - Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, City Campus - Abteilung Molekulare Neurobiologie, Göttingen, Deutschland

Background: Neuromyelitis optica (NMO) is a severe autoimmune demyelinating disorder characterized by the presence of pathogenic autoantibodies against the water channel aquaporin-4, and clinically by extensive myelitis with optic neuritis. Intriguingly, despite the complete loss of astrocytes with consecutive damage and reduction of oligodendrocytes, a partial remyelination of NMO lesions has been previously described.

Aims: Here we aimed to decipher the cellular components present in remyelinated spinal NMO lesions and to detect potential protective effects of remyelination on axonal integrity in these lesions.

Methods: We performed post-mortem histopathological and immunohistochemical examination of spinal lesions from a cohort of 8 patients.

Results: We demonstrate that Schwann cells (SC) are present and are in part responsible for remyelination of NMO lesions. Furthermore, we show a greater abundance of remyelination in the lesions localized along peripheral nerve entry-exit zones as well as perivascularly. In addition, no SC remyelination was observed in spinal lesions of patients suffering from multiple sclerosis. Finally, axonal density was partially preserved in SC remyelinated areas.

Conclusions: Taken together, our results indicate that SCR is an exclusive feature of NMO that requires a breaching of the glia limitans with potential neuroprotective effects.

Molecular profiling of skeletal muscle in infantile, juvenile and adult patients with pompe disease

Alexander Schaiter¹, Andreas Roos^{2,3,4}, Andreas Hentschel⁵, Andreas Hahn⁶, Marek Bartkuhn^{7,8}, Anne Schänzer¹

¹Institute of Neuropathology, Justus Liebig University, Giessen, Deutschland; ²Department of Pediatric Neurology, Centre for Neuromuscular Disorders, Centre for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ³Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute; Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital; and Brain and Mind Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada; ⁴Department of Neurology, Heimer Institute for Muscle Research, University Hospital Bergmannsheil, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland; ⁵Leibniz-Institute für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V., Dortmund, Deutschland; ⁶Department of Child Neurology, Justus Liebig University, Giessen, Deutschland; ⁷Institute of Biomedical Informatics and Systems Medicine Science Unit for Basic and Clinical Medicine, Justus Liebig University, Giessen, Deutschland; ⁸Institute for Lung Health (ILH) Platform for Genomics and Bioinformatics, Justus Liebig University, Giessen, Deutschland

Introduction: Pompe disease is a lysosomal metabolic disease caused by mutations in the alpha 1,4-glucosidase (GAA). The GAA enzyme defect leads to accumulation of glycogen in striated muscles and a reduced muscle function. Pompe disease is categorized in infantile onset (IOPD) and late onset (LOPD) based on GAA residual activity, genetic profile and clinical manifestation. Furthermore, a juvenile onset is described, which is classified as LOPD. The underlying mechanisms of Pompe disease are still unknown. Molecular signatures of IOPD, LOPD and juvenile patients are rare.

The aim of this study is to identify specific differences between the subgroups of Pompe disease using proteomic analysis. The first objective is to find novel protein expressions associated with the subgroups of Pompe disease. The second objective is to compare the proteomic profiles of the subgroups with each other to prove the categorization by a proteomic approach.

Material and Methods: Skeletal muscle biopsies from 35 patients with Pompe disease before start of Enzyme replacement therapy (ERT) (LOPD n=22, IOPD n=11, juvenile n=2) and 21 age matched controls (adult n=11, infantile n=10) were analysed using mass-spectrometry in an LFQ (label-free-quantification) experiment. To identify significantly up or down regulated proteins between the groups, the raw proteomic data was further processed using Maxquant, Perseus and the R-Programming language. Principal Component Analysis (PCA) and Hierarchical Clustering was used to show statistical difference between the sample groups. Further, a pathway analysis of the significantly associated proteins using the KEGG and the gene ontology (GO) library was conducted. To validate associated pathways on another approach a gene set enrichment analysis (GSEA) was calculated. To compare the proteomic profile of LOPD, IOPD and juvenile, the most significant proteins of each group were defined as gene-sets in GSEA.

Results: In the IOPD 13 proteins were up-regulated and 11 downregulated compared to controls. Analyses of juvenile Pompe showed 7 up-regulated, 37 downregulated and in LOPD 19 up-regulated, 47 down-regulated proteins. The samples of LOPD and juvenile shared certain protein expression e.g. FBN1, COL1A2 and COL3A1 were down-regulated in both groups. However, IOPD and LOPD showed divergent expression e.g. HK1 (phosphorylation of various hexoses and involved in innate immunity) was up-regulated in LOPD and down-regulated in IOPD whereas USMG5 (upregulated during skeletal muscle growth) was upregulated only in IOPD. The GSEA further shows a positive correlation between LOPD and juvenile Pompe and a negative correlation between IOPD and LOPD/juvenile Pompe.



Discussion: Mass-spectrometry analysis showed a significant altered regulation in skeletal muscle samples from patients with Pompe disease compared to controls. Interestingly most of the dysregulated proteins varied in IOPD and LOPD subgroup, whereas the expression profiling was similar in the juvenile patients compared to LOPD. These data underline the heterogeneity in Pompe disease and may indicate a divergent underlying muscle pathology in infantile patients with more immature skeletal muscle fibers compared to juvenile and adult patients.

215

Expression of immune regulating proteins in skeletal muscle of different idiopathic inflammatory myopathies (IIM) subtypes

Anna Nishimura¹, Rebecca Hasseli^{2,3}, Heidrun H. Krämer⁴, Angela Roth¹, Eva Neuen-Jacob⁵, Tobias Ruck⁶, Anne Schänzer¹

¹Institute of Neuropathology, Justus-Liebig-University, Giessen, Deutschland; ²Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Campus Kerckhoff, Justus-Liebig-University, Giessen, Deutschland; ³Department of Internal Medicine II, Justus-Liebig-University, Giessen, Deutschland; ⁴Department of Neurology, Justus-Liebig-University, Giessen, Deutschland; ⁵Institute of Neuropathology, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ⁶Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland

Background: Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are autoimmune diseases classified as polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), anti-synthetase syndrome (ASyS) and sporadic inclusion body myositis (sIBM). Adaptive and innate immune responses play a role in the pathogenesis of IIM and immunomodulatory treatment is the recommended therapy.

The individual regulatory mechanisms in IIM subtypes might differ and a better understanding of the pathophysiology would improve the individual therapeutic approaches. With whole muscle section morphometry, we want to analyze the immune regulating proteins in certain subtypes of IIM.

Methods: Muscle biopsies from 24 adult patients with IIM (average age at biopsy 54.6 years; 65.2 % female; DM n=5; IMNM n=5; ASyS n=7; sIBM n=7), neurogenic atrophy (NA; n=4) and controls (HC; n=6) were included in the study. All biopsies were re-evaluated according to the common classification. The degree of pathology severity was estimated using a semiquantitative pathology score (p-score from 0 to 10). Double immunofluorescence staining was performed with antibodies against MHC-1 (major histocompatibility complex 1), MHC-2, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) and VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) and antibodies against spectrin or desmin. The sections were subsequently digitalized using a Zeiss Axio Scan.Z1 slide scanner. The coexpression was analyzed on entire sections using ImageJ software and quantified using the Manders' coefficient (M).

Results: MHC-1 expression was significantly upregulated on muscle fibers of patients with ASyS (M=0.559), DM (M=0.609), sIBM (M=0.557) and NA (M=0.208) compared to HC (M=0.009). For IMNM (M=0.079), the expression was significantly lower compared to ASyS and DM. Significant upregulations of MHC-2 were found for ASyS (M=0.263), DM (M=0.504), sIBM (M=0.336) and NA (M=0.416) compared to HC (M=0.036), as well as a significant upregulation for DM compared to IMNM (M=0.055).

Only ASyS samples showed a significant upregulation of ICAM-1 compared to HC (M=0.060), whereas in general, the expression varied strongly (ASyS M=0.263±0.182; DM M=0.270±0.256; sIBM M=0.337±0.249; IMNM M=0.335±0.295) with no significant difference between the IIM subtypes. VCAM-1 expression showed no significant difference between the IIM subtypes. However, in comparison to HC (M=0.036) we found VCAM-1 significantly upregulated in ASyS (M=0.200), DM (M=0.377) and sIBM (M=0.371). Correlating our results with the p-score, a positive correlation (r=0.770) for ICAM-1 expression in sIBM was found.

Conclusion: We analyzed protein expression levels on muscle fibers in whole section analysis, which provides accurate data on larger sections. Different expression patterns of MHC-1/2, ICAM-1 and VCAM-1 were found in IIM subtypes with lower expressions in IMNM for MHC-1/2 and VCAM-1. Interestingly, in sIBM ICAM-1 expression correlated with the pathology score. These insights might help to improve morphological diagnosis in IIM subtypes and identify individual immune response patterns, which may improve the accuracy of future diagnoses.

715

Long Term Safety and Efficacy Outcomes for X-Linked Myotubular Myopathy (XLMTM) with Gene Replacement Therapy, Resamirigene Bilparovec (ASPIRO): Preliminary Results from Cohort 1 in ASPIRO, a Phase 1/2/3 Study

Astrid Blaschek¹, Perry Shieh², Nancy Kuntz³, James Dowling⁴, Carsten Bonnemann⁵, A. Reghan Foley⁵, Dimah Saade⁶, Andreea Seferian⁷, Laurent Servais⁸, Neema Lakshman⁹, Cong Han¹⁰, Suyash Prasad¹¹, Salvador Rico¹¹, Westin Miller⁹

¹Klinikum der Universität München, München, Deutschland; ²University of California, Los Angeles, United States; ³Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, United States; ⁴The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada;

⁵National Institutes of Health, Bethesda, United States; ⁶University Of Iowa Hospitals and Clinics - Medicine Specialty Clinics, Iowa City, United States; ⁷Institut de Myologie, Paris, France; ⁸MDUK Oxford Neuromuscular Centre, Oxford, United Kingdom;

⁹Astellas Gene Therapies, California, United States; ¹⁰Astellas Pharma Global Development, Northbrook, United States;

¹¹Formerly Astellas Gene Therapies, California, United States

Background: XLMTM is a rare, life-threatening congenital myopathy caused by mutations in the MTM1 gene. There is no approved treatment for XLMTM.

Objectives: ASPIRO (NCT03199469), a Phase 1/2/3 randomized, open-label study is investigating the safety and efficacy of AT132 (resamirigene bilparovec), a single-dose gene replacement therapy for ventilatory-dependent XLMTM.

Question: What is the primary safety and efficacy data from ASPIRO?

Methods: Participants were young boys with genetically confirmed XLMTM. The primary efficacy outcome was the change in hours of daily ventilator support from baseline through Week 48. The key secondary efficacy outcome was percentage of participants who achieve functionally independent sitting by Week 48. We report long-term safety and key efficacy outcomes (up to 42 months [m]) for the first 6 participants dosed in ASPIRO, all receiving the lower-dose of 1.3 x 1014 vg/kg and compared with 15 untreated controls (including 12 participants from INCEPTUS), as of 29JAN2021.

Results: The mean age at dosing was 20.4m (range: 9.5-49.7m) and 19.6m (5.9-39.3m) at enrollment among dosed participants and controls, respectively. Major developmental milestones achieved by all dosed participants over time is shown in Figure 1.

All dosed participants were ventilator dependent at first assessment; 5 (83.33 %) requiring transtracheal invasive ventilation >22 hours/day and 1 (16.67 %) used non-invasive ventilation of 12 hours/day. All dosed participants achieved ventilator independence, 5 remain so (mean durability 25.6m; range 18.3-36.6m) of which 4 have been decannulated. No control participants became ventilator independent or were decannulated.

At baseline, 1/6 dosed participant was able to sit independently without support for 30 seconds; 5/6 participants did not have full head control and were unable to sit independently. Major motor milestones were achieved in all dosed participants (Figure 1); 5/6 remain independently ambulatory without assistive device (achieved mean [SD] time 21.92 [5.57] m); 4 of whom have achieved the ability to ascend stairs. 5/15 (33.3 %) control participants achieved independent sitting; none achieved higher milestones. Among 6 dosed in cohort 1, 4 (67 %) participants experienced treatment-emergent severe adverse events; infections in 4 (67 %) and respiratory/thoracic/mediastinal disorders in 1 (17 %). All dosed participants currently have stable liver function test values. As of January 2021, three deaths in the higher-dose cohort occurred



following severe decompensated liver disease, and three deaths in the control cohort (aspiration pneumonia; cardiopulmonary failure; hepatic hemorrhage with peliosis) were observed. As of September 2021, a newly dosed participant in the lower-dose cohort experienced severe liver function test abnormalities and has died.

Conclusions: A rapid improvement in respiratory and motor outcomes was observed among 6 XLMTM participants dosed with AT132 at 1.3×10^{14} vg/kg vs control participants; these improvements have been maintained and expanded upon over time, indicating improved strength, function, and quality of life for these dosed participants. These substantial improvements must be weighed against the occurrences of fatal serious adverse events, for which the ASPIRO program is on clinical hold while relevant clinical information is being gathered and reviewed.

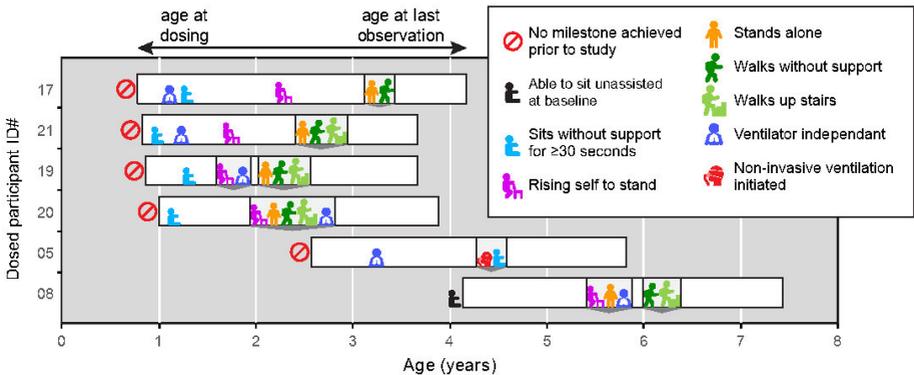


Figure 1: Developmental motor and respiratory milestones achieved in XLMTM patients dosed at AT132 at 1.3×10^{14} vg/kg.

Lymphotoxin-driven chronic muscle inflammation interdepends with impaired autophagy, self-perpetuates and models inclusion body myositis in mice

Juliane Bremer¹, Judith Bauer², Jana Zschüntzsch³, Thomas Blank⁴, Kamil Zajt¹, Laura Anna Fischer³, Anna Sensmeyer³, Lara Wiechers³, Josef Reichelt³, Kai Hofmann⁵, Monika Wolf⁶, Corinna Leuchtenberger⁵, Priyanka Tripathi¹, Claudia Einer⁷, Hans Zischka⁷, Adriano Aguzzi⁶, Regina Reimann⁶, Veronika Kana^{6,8}, Elisabeth Rushing⁶, Marco Prinz⁴, David Liebetanz³, Francesca Odoardi³, Joachim Weis¹, Jens Schmidt^{3,9}, Mathias Heikenwälder⁵

¹Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Neuropathologie, Aachen, Deutschland; ²Technische Universität München, Institut für Toxikologie und Umwelthygiene, München, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Neuropathologie, Freiburg, Deutschland; ⁵DKFZ Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Zürich, Institut für Neuropathologie, Zürich, Schweiz; ⁷Helmholtz München, Institut für Molekulare Toxikologie und Pharmakologie, München, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Zürich, Klinik für Neurologie, Zürich, Schweiz; ⁹Universitätsklinik der Medizinischen Hochschule Brandenburg, Abteilung Neurologie und Schmerztherapie, Rüdersdorf, Deutschland

Hintergrund/ Ziele und Fragestellung: Inclusion body myositis (IBM) is a progressive muscular disorder characterized by muscle inflammation and degeneration including protein aggregates and altered autophagic activity. The combination of inflammatory and degenerative features has led to the assumption that this interrelationship may serve as a major driver of the disease pathology. In view of the lack of effective treatment there is an urgent need for useful model systems that reflect the presumed pathomechanisms. A reliable animal model for chronic inflammatory and degenerative features as in IBM has not been available.

Methoden/ Ergebnisse: Here, we established mouse models with lymphotoxin expression-driven chronic inflammation of skeletal muscle and with impaired autophagy due to muscle cell specific ATG5-knockout. Both conditions alone induced weakness and muscular atrophy. Gene expression analysis showed that, while chronic inflammation alone drives endoplasmic reticulum stress and alters autophagy/ proteostasis, autophagy disruption alone induces a pro-inflammatory state. This suggests that both, inflammation and autophagy disruption are interdependent in IBM pathogenesis. Only when we genetically combined transgene-driven inflammation with autophagy impairment in mice, skeletal muscle fibers displayed characteristic molecular and neuropathological features of IBM, including protein aggregates with typical ultrastructural morphology. Given that human IBM is refractory to established drugs, we aimed to mirror recent treatment failures and identify the underlying mechanisms by subjecting four months-old myositis mice to corticosteroids, anti-CD52 or anti-Thy1.2 antibodies to deplete lymphocytes, or by blocking lymphotoxin beta-receptor signaling. None of these treatments was able to significantly improve muscular performance of the mice or expression profiles of molecular indicators of muscle pathology. This suggests that, once established, IBM-like pathology cannot be reverted or prevented from progression, but is a self-perpetuating condition.

Schlussfolgerungen: In summary, the data provide unique evidence that inflammation and autophagy disruption are intertwined in IBM-like muscular pathology. It can be expected that this novel mouse model will substantially further our effort to identify better treatment modalities for IBM in the future.



932

Novel form of congenital myopathy caused by bi-allelic mutations in uncoordinated mutant number-45 myosin chaperone B.

Sebahattin Cirak¹

¹Uniklinik Ulm, Klinik für Kinder-und Jugendmedizin, Sozialpädiatrisches Zentrum und Pädiatrische Neurologie mit Stoffwechsel, Ulm, Deutschland

Background: Congenital myopathies (CM) form a genetically heterogeneous group of disorders, only 60% can be genetically solved.

Aims: Discovery of novel genetically defined myopathies.

Question: Deciphering the genomic landscape of congenital myopathies.

Methods: We recruited an 11-year old male of consanguineous parents, presenting with proximal weakness, Gower's sign, without cardiomyopathy with a stable disease course. We performed exome sequencing and data analysis was performed with our in-house software Varbank2 according to an autosomal recessive inheritance. We investigated the effect of the missense mutation by complementation assay on the zebrafish steif mutant, an unc-45b loss-of-function model.

Results: We have discovered and published a novel genetically defined form of CM due to a novel homozygous missense mutation in UNC45B (NM_173167.2: c.2261G>A, p.Arg754Gln) also co-segregating in the family with three healthy siblings (Dafsari et al., 2019). In our patient's muscle biopsy, core-like structures were detected mainly in the center of muscle fibers in NADH histochemistry. Electron microscopy showed numerous focal core-like alterations of myofibrillar architecture with Z-bands streaming.

Conclusion: Three isoforms of UNC45B are highly expressed in skeletal muscle, only one also in cardiac muscle. Due to its high evolutionary conservation throughout species, a loss of UNC45 results in different pathological conditions in various species: a knockdown of unc-45 resulted in dilated cardiomyopathy and a reduced muscle contractility in *D. melanogaster*. Similarly, in unc-45b knockdown zebrafish and also in steif mutants, disrupted myofibrillogenesis associated cardiac dysfunction and paralysis was observed. Injection of mutant unc-45b mRNA did not rescue the steif mutant in contrast to wt mRNA confirming the pathogenicity of the missense mutation.

Deep genotype-phenotype analysis of Focal Cortical Dysplasia type 2 differentiates between a GATOR-positive autophagy altered subtype 2a and MTOR-positive migration deficit subtype 2b

Jonas Honke¹, Lucas Hoffmann¹, Roland Coras¹, Javier A. López-Rivera^{2,3,4}, Costin Leu^{3,4,5,6}, Dennis Lal^{3,4,5,6}, Peter Nürnberg⁶, Tom Pieper⁷, Till Hartlieb⁷, Manfred Kudernatsch⁷, Christian G. Bien⁸, Friedrich Woermann⁸, Thomas Cloppenborg⁸, Hajo Hamer⁹, Sebastian Brandner¹⁰, Karl Rössler¹¹, Arnd Dörfler¹², Stéphanie Baulac¹³, Sara Baldassari¹³, Ingmar Blümcke^{1,4}

¹Department of Neuropathology, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Germany, and partner of the European Reference Network (ERN) EpiCARE, Erlangen, Deutschland; ²Department of Molecular Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, USA, Cleveland, United States; ³Genomic Medicine Institute, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH 44195, USA, Cleveland, United States; ⁴Charles Shor Epilepsy Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, USA, Cleveland, United States; ⁵Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of Harvard and M.I.T, Cambridge, MA 02142, USA, Cambridge, United States; ⁶Cologne Center for Genomics (CCG), Medical Faculty of the University of Cologne, University Hospital of Cologne, 50931 Cologne, Germany, Köln, Deutschland; ⁷Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation, and Epileptology, Schoen-Clinic, Vogtareuth, Germany, Vogtareuth, Deutschland; ⁸Department of Epileptology (Krankenhaus Mara), Medical School, Bielefeld University, Germany, Bielefeld, Deutschland; ⁹Epilepsy Center, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany, and EpiCARE partner, Erlangen, Deutschland; ¹⁰Department of Neurosurgery, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany, Erlangen, Deutschland; ¹¹Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna General Hospital, Vienna, Austria, Wien, Österreich; ¹²Department of Neuroradiology, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany, Erlangen, Deutschland; ¹³Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France, Paris, France

Background: Focal Cortical Dysplasia Type 2 (FCD2) is the single most common cause of drug-resistant focal epilepsy in children. Despite continuous progress in diagnostic methods, however, the recognition and treatment of FCD2 subtypes remain a challenging issue in clinical practice. Herein, we performed a deep genotype-phenotype analysis to further elucidate the clinical-pathological and genetic presentation of FCD2.

Methods: Patients with focal epilepsy submitted to neurosurgical treatment, histopathological confirmed diagnosis of FCD ILAE Type 2 and positive genetic testing were retrieved from the European Epilepsy Brain Bank. Clinical data were available from the contributing epilepsy centers. Deep whole-exome sequencing with a coverage of >350X or mTOR gene panel sequencing with a coverage of >1000X were obtained from fresh frozen tissue samples. Histopathological analyses were performed from formalin-fixed, paraffin embedded tissue samples using HE and immunohistochemistry for NF-SMI32, NeuN, pS6, p62, and Vimentin. All slides were digitalised and further analysed with QuPath v.0.3.0.

Results: Seventeen patients were identified by carrying pathogenic variants in genes directly associated with the mTOR pathway, i.e., loss-of-function in the GATOR1 complex (*DEPDC5*, n=7 and *NPRL3*, n=3), or gain-of-function in the mTORC1 signalling pathway [*MTOR*, n=7]. All patients were seizure-free after surgery with the exception of four patients carrying a *DEPDC5* mutation. Histopathological analysis revealed a FCD2A subtype in all cases with GATOR1 alteration, i.e., no balloon cells. In contrast, the FCD2B subtype was predominant in cases with gene variants affecting the mTORC1 signalling complex. Specimens carrying *MTOR* variants also had significantly larger dysmorphic neurons than GATOR1 variants



[$p=0.005$]. In addition, five cases defined by GATOR1 variants showed a unique and predominantly vacuolizing phenotype (Figure 1C). All cases with GATOR1 alterations were located in the frontal lobe and the majority was confined to the cortical ribbon not affecting the white matter (Figure 1A). This pattern was reflected by subtle or negative MRI findings in 9/10 patients with GATOR1 variants.

Discussion/conclusion: We describe a yet unrecognized genotype-phenotype correlation of GATOR1 variants with FCD2A in the frontal lobe. These lesions were histopathological further characterized by abnormally vacuolizing cells suggestive of an autophagy altered phenotype. From recently published evidence, we also hypothesize that this subtype will carry a second hit brain somatic variant in the DEPDC5 gene, which was, however, difficult to identify with techniques applied in our current study. In contrast, patients with FCD2B and brain somatic *MTOR* variants showed larger lesions on MRI including the white matter, suggesting compromised neural migration (Figure 1B). These data may help to better understand difficult-to-diagnose and treat FCD subtypes, i.e., ILAE Type 2A and 2B.

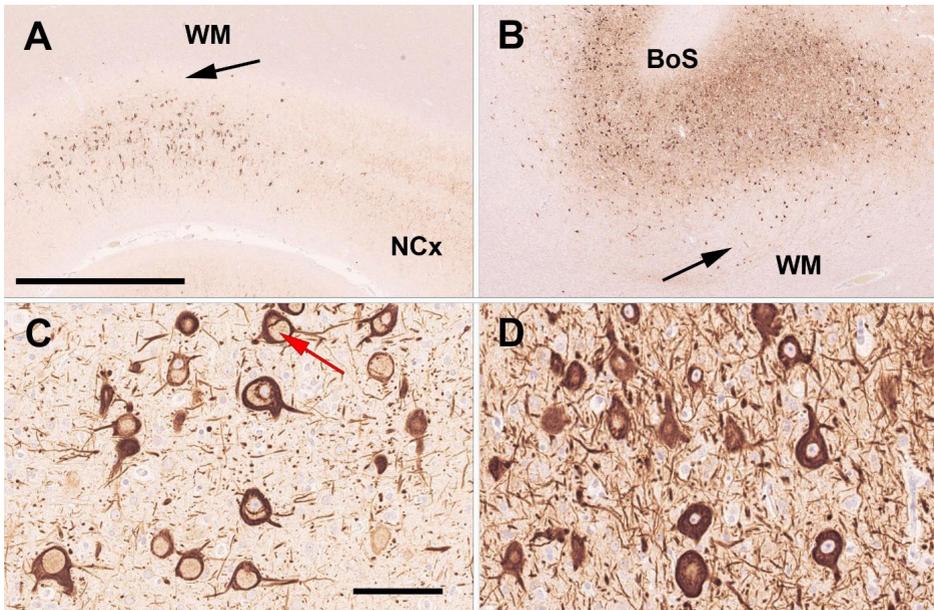


Figure 1: Genotype-phenotype analysis of FCD ILAE Type 2

A. 42 year old male patient with frontal lobe epilepsy since age 5 years, histopathological confirmed FCD2A and a pathogenic *DEPDC5* mosaicism. The arrow points to the sharp border between the cortical FCD and the normal appearing white matter (WM). NCx - normal 6-layered neocortex. Neurofilament SMI32 immunohistochemistry. Scale bar = 2.5mm (applies also to B). Higher magnification in C reveals dysmorphic neurons with a vacuolizing predominant phenotype (red arrow) suggesting an autophagy altered phenotype. Scale bar = 100 μ m (applies also to D). B. 19 year old male patient with frontal lobe epilepsy since age 9 years, histopathological confirmed FCD2B at a bottom-of-sulcus (BoS; higher magnification in D) and a pathogenic *MTOR* mosaicism. Dysmorphic neurons and balloon cells (latter not shown) were aggregating in the neocortex and white matter (arrow) suggesting a migration deficient phenotype.

Age-dependent increase of perineuronal nets in the human hippocampus of patients with and without temporal lobe epilepsy

Annika Lehner¹, Lucas Hoffmann¹, Friedrich Paulsen², Hajo Hamer³, Katrin Walther³, Karl Rössler⁴, Sebastian Brandner⁵, Ingmar Blümcke¹

¹Universitätsklinikum Erlangen and FAU Erlangen-Nürnberg, Department of Neuropathology, Erlangen, Deutschland; ²FAU Erlangen-Nürnberg, Institute of Functional and Clinical Anatomy, Erlangen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Erlangen and FAU Erlangen-Nürnberg, Epilepsy Center, Neurological Institute, Erlangen, Deutschland; ⁴Medical University of Vienna, Vienna General Hospital, Department of Neurosurgery, Vienna, Österreich; ⁵Universitätsklinikum Erlangen and FAU Erlangen-Nürnberg, Department of Neurosurgery, Erlangen, Deutschland

Background: Perineuronal nets (PNN) are a specialized extracellular matrix surrounding Parvalbumin-positive GABAergic interneurons of the central nervous system, contain mainly aggrecan and lecticans, and play a role in the regulation of synaptic plasticity, brain maturation and cognitive impairment. In the human neocortex, PNN appear in their full expression at an age of eight, and alterations of PNN have been found in neurological disorders including Alzheimer's disease, schizophrenia or epilepsy. However, their role in functional maintenance of the CNS as well as disease pathogenesis remains to be elucidated.

Aim: Our aim was to histopathologically assess PNN in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy (TLE) compared to age-matched post-mortem control subjects.

Methods: Formalin-fixed and paraffin-embedded neurosurgical tissue specimens of the human hippocampus were retrieved from the European Epilepsy Brain Bank. Twenty-nine patients had histopathologically confirmed hippocampal sclerosis (HS), and 11 patients suffered from TLE with no HS. Neuropsychology scores for cognitive tasks were retrieved from the files of the Erlangen Epilepsy center. Hippocampus samples of 27 postmortem brains served as control (age range 3-84). PNN were visualized using antibodies directed against aggrecan (Figure 1). PNN were manually recorded in the dentate gyrus, CA1, CA2, CA3, CA4 and subiculum. PNN density per mm² was then compared between different HS subtypes according to the ILAE classification scheme and controls. Selected cases were double immunofluorescence labeled with antibodies against parvalbumin and aggrecan (Figure 1) and further analyzed on fully digitalized scans (Hamamtsu NanoZoomer S60) with QuPath 0.3.0.

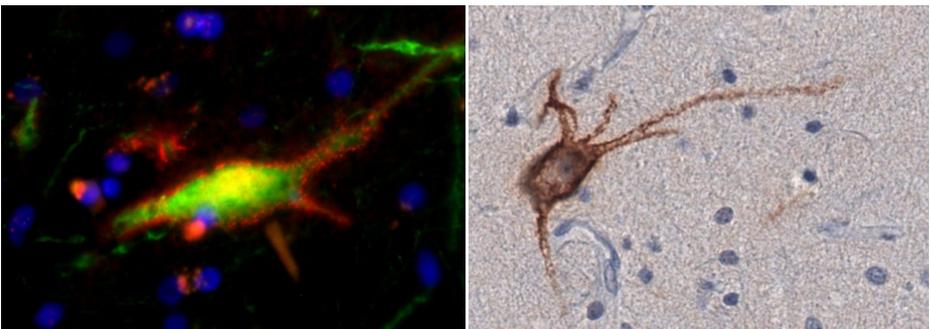


Fig. 1: Triple immunofluorescence-staining at 40x magnification: a parvalbumin-positive Neuron surrounded by Aggrecan (left side). Immunohistochemical staining of a PNN in the Stratum plexiforme of the dentate gyrus (150 µm away from Stratum granulosum), Screenshot from QuPath, 40x magnification (right side).

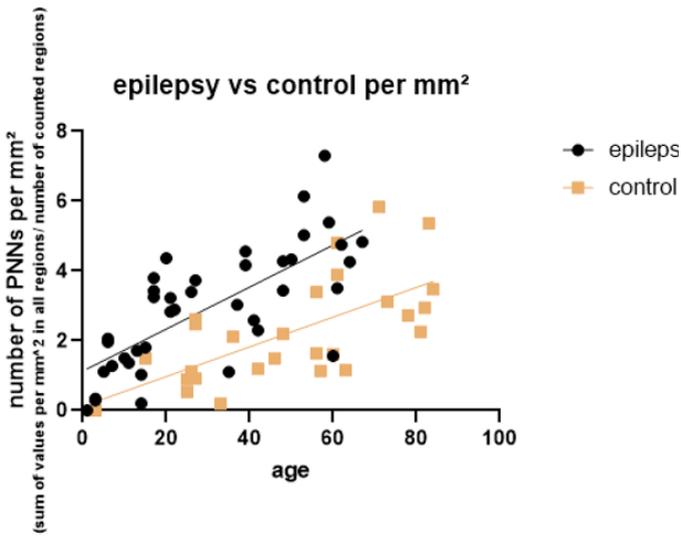


Fig. 2: correlation between the age and the average number of PNN per mm² in patients with and without epilepsy

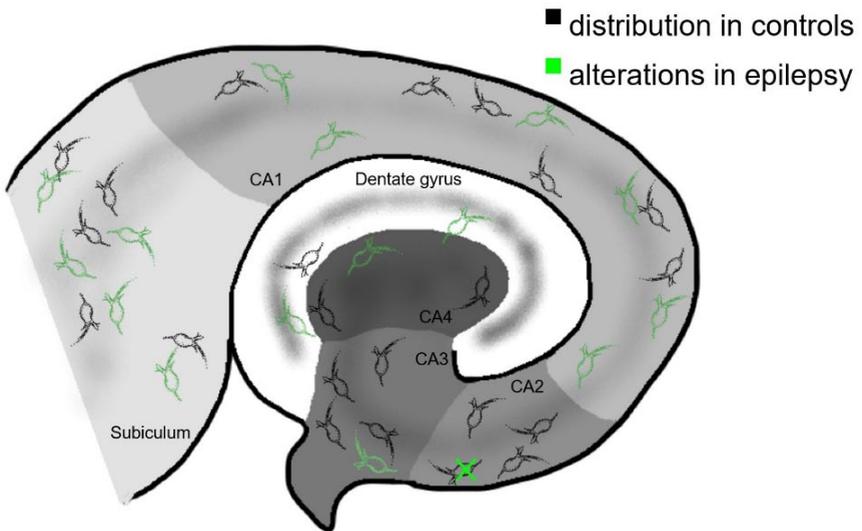


Fig.3: the normal distribution of PNN and alterations in epilepsy

Results: The density of PNN increased with age in both, human controls and TLE patients (Figure 2). However, the density of PNN was significantly higher in all TLE patients compared to age-matched controls with a non-significant increase in patients with hippocampal sclerosis compared to TLE patients without HS. These alterations were also region-specific and most obvious in the subiculum, CA1 and dentate gyrus (Figure 3). There was no significant correlation with cognitive impairment in our cohort of TLE patients.

Discussion: We quantitatively described the normal distribution of PNN in the human hippocampal formation. We investigated changes with age in the number of perineuronal nets in older patients and found new evidence that epilepsy alters perineuronal nets.

302

Vakuolisierung der Dura als nicht-lymphassozierte Veränderung

Ralf Schober¹, Christian Eisenlöffel², Max Holzer³

¹Klinikum St. Georg, Inst. f. Pathologie u. Tumordiagnostik, Leipzig, Deutschland; ¹Klinikum St. Georg, Inst. f. Pathologie u. Tumordiagnostik, Leipzig, Deutschland; ³Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung - Univ. Leipzig, Leipzig, Deutschland

Die meningealen Lymphgefäße stellen eine Zwischenstation beim Abtransport des Liquors vom glymphatischen System des Gehirns zu den zervikalen Lymphknoten dar (Louveau J ea 2015, Aspelund A ea 2015). Sie gelten als wichtiges Immun-Portal für das zentrale Nervensystem (Tavares GA u. Louveau A 2021), und eine Verlegung des glymphatischen Systems wird pathogenetisch mit der Demenz und insbesondere der Alzheimer'schen Erkrankung in Verbindung gebracht (Nedergaard M u. Goldman SA 2020). Histologische Darstellungen der überwiegend Sinus-nah in der Dura gelegenen Lymphkanäle beziehen sich bislang hauptsächlich auf die Ratte, detailliertere Untersuchungen beim Menschen und insbesondere bei verschiedenen Erkrankungen stehen noch aus.

Wir haben in 35 Sektionsfällen die Dura untersucht, meist im Bereich des Sinus sagittalis superior, teilweise zusätzlich des Sinus transversus. Das Alter der 14 weiblichen und 21 männlichen Patienten und Patientinnen betrug 25-91 Jahre, im Durchschnitt 69 Jahre. In 8 Fällen war ein Morbus Alzheimer diagnostiziert worden, in 9 Fällen Alzheimer-assoziierte Veränderungen, in je einem Fall PART und Morbus Parkinson. 6 Fälle hatten meningitische Veränderungen, 2 Fälle eine Meningeosis carcinomatosa, 2 Fälle eine AV-Fistel, 3 Fälle intra-/subdurale Blutungen, und 3 Fälle eine Sinusthrombose. Im histologischen Bild vorherrschend und in allen außer 3 Fällen nachweisbar waren jedoch nicht die Lymphgefäße sondern Gruppen kleiner intraduraler Vakuolen, 30-300 µ im Durchmesser, meist glatt begrenzt und ohne Zellbelag. Bei immunhistochemischen Untersuchungen in ausgewählten Fällen zeigten sie keine positive Reaktion auf Podoplanin, CD31, CD34, S100, Aβ und APP. Dagegen ließen sich Lymphgefäße deutlich anhand ihrer positiven Reaktion auf Podoplanin identifizieren, sie erschienen durchweg streifenförmig-schmal und regelrecht strukturiert.

Die Anzahl der Vakuolen-Gruppen und ihre Dichte in der Dura wurde semiquantitativ in 6 Stufen von nicht vorhanden bis stark eingeteilt, und diese Stufen wurden jeweils den Falldaten gegenübergestellt. Eine Korrelation mit bestimmten Erkrankungen ergab sich nicht, lediglich eine partielle Korrelation mit dem Alter. Deutlich vermehrt waren Vakuolen bei gleichzeitigem Nachweis einer größeren Anzahl fibrosierter Pacchionischer Granulationen vorhanden.

Zusammenfassend stellt eine Vakuolisierung der Dura im Sinusdach-Bereich eine relativ häufige Veränderung dar, nicht im Zusammenhang mit dem Lymphsystem stehend sowie offenbar nicht Krankheits-korreliert und am ehesten degenerativer Natur. Die Befunde bestätigen und ergänzen kurze Angaben der älteren Literatur, wo zunächst von Grüppchen großbläsiger Zellen gesprochen wird (Schaffer J 1933), dann aber von Altersveränderungen mit Hohlraumbildungen durch Aufquellung und Zerfall von Bindegewebsfasern (Schaltenbrand G u. Dorn E 1955).



MOGHE with or without SLC35A2 brain somatic mutations reveal a common phenotype of oligodendroglial regeneration and remyelination

Simon Geffers¹, Lucas Hoffmann¹, Roland Coras¹, Katja Kobow¹, Javier Lopez-Riviera^{2,3,4}, Costin Leu^{3,4,5,6}, Dennis La^{3,4,5,6}, Peter Nürnberg⁶, Stephanie Bulac⁷, Till Hartlieb^{8,9}, Tom Pieper⁸, Manfred Kudernatsch^{8,10}, Christian Bien¹¹, Hajo Hamer¹², Karl Rössler^{13,14}, Sebastian Brandtner¹⁴, Christine Stadelmann¹⁵, Ingmar Blümcke¹

¹Department of Neuropathology, University hospital Erlangen, Erlangen, Deutschland; ²Department of Molecular Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, United States; ³Genomic Medicine Institute, Lerner Research Center, Cleveland Clinic, Cleveland, United States; ⁴Charles Shor Epilepsy Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, United States; ⁵Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of Harvard and M.I.T, Cambridge, United States; ⁶Cologne Center for Genomics (CCG), Medical Faculty of the University of Cologne, University Hospital of Cologne, Cologne, Deutschland; ⁷Sorbonne Université, Institut du Cerveau, Paris Brain Institute, Paris, France; ⁸Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation and Epileptology, Schoen Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ⁹Research Institute Rehabilitation, Transition, Palliation, PMU Salzburg, Salzburg, Österreich; ¹⁰Center for Neurosurgery, Epilepsy Surgery, Spine Surgery and Scoliosis, Schoen Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ¹¹Department of Epileptology (Krankenhaus Mara), Bielefeld University, Bielefeld, Deutschland; ¹²Epilepsy Center, University hospital Erlangen, FAU Erlangen Nürnberg, erlangen, Deutschland; ¹³Department of Neurosurgery, University hospital Erlangen, FAU Erlangen Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ¹⁴Department of Neurosurgery, Medical University of Vienna, Vienna General Hospital, Vienna, Österreich; ¹⁵Institute of Neuropathology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Deutschland

Background: Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (MOGHE) is a recently identified disease entity associated with early onset frontal lobe epilepsy in the vast majority of reported cases. Brain somatic mutations in the UDP-galactose transporter SLC35A2 gene were identified in about 50 % of published MOGHE cases as underlying pathogenetic variant. Herein, we performed a phenotype-genotype analysis of MOGHE with SLC35A2 mutations compared to MOGHE without SLC35A2 mutations in order to assess a potentially different phenotype-genotype relationship at the microscopy and clinical level. This may also help us to further untangle the yet unknown aetiological spectrum of the MOGHE disease.

Methods: We retrieved 39 surgical brain specimens histopathologically characterized as MOGHE from the archives of the European Epilepsy Brain Bank, 19 with and 20 without brain somatic SLC35A2 variants and compared them with 20 age-matched controls, i.e., FCD 2A (n=10) and non-epileptic post-mortem specimens of the frontal neocortex (n=10). Semi-quantitative analysis using a panel of immunohistochemical markers addressing oligodendroglial lineage (OLIG2), maturation (Breast cancer amplifying sequence 1; BCAS1), proliferation (Ki67), and myelination (CNPase, Nissl-LFB) were performed.

Results: The clinical presentation was not significantly different between both study cohorts (MOGHE with or without SLC35A2 mutations), e.g., median seizure onset was at 1.2 and 1.8 years, respectively. Patients were operated at 6.3 and 7.5 years, respectively, and 89 % of lesions were localized in the frontal lobe. However, patients with SLC35A2 mutated MOGHE presented with more infantile spasms (61 % vs. 25 %). Patchy areas of increased oligodendroglial cellularity and decreased myelination were matching each other and were present in both groups (Figure 1).

In addition, regenerative oligodendrocytes immunoreactive for BCAS1 were visible in both MOGHE groups and both groups had higher numbers of BCAS-positive oligodendrocytes compared to our age-matched control cohort (Figure 2). Interestingly, MOGHE patients operated at an older age (>17 years; n=5) showed lower BCAS and oligodendroglial cell numbers which were similar to those observed in our post-mortem control cohort. Myelination deficits were also less visible in MOGHE patients operated at an older age (Figure 3).

Conclusions: our results revealed a similar genotype-phenotype correlation of MOGHE w/o SLC35A2 brain somatic mutations. These results further suggest a similar oligodendroglial regeneration and remyelination capacity of early-onset MOGHE subtypes, and that the same UDP-galactose transport pathway is likely to play a role in MOGHE with SLC35A2 wildtype urging for a more systematic approach deciphering the pathogenetic aetiology of the MOGHE disease spectrum.

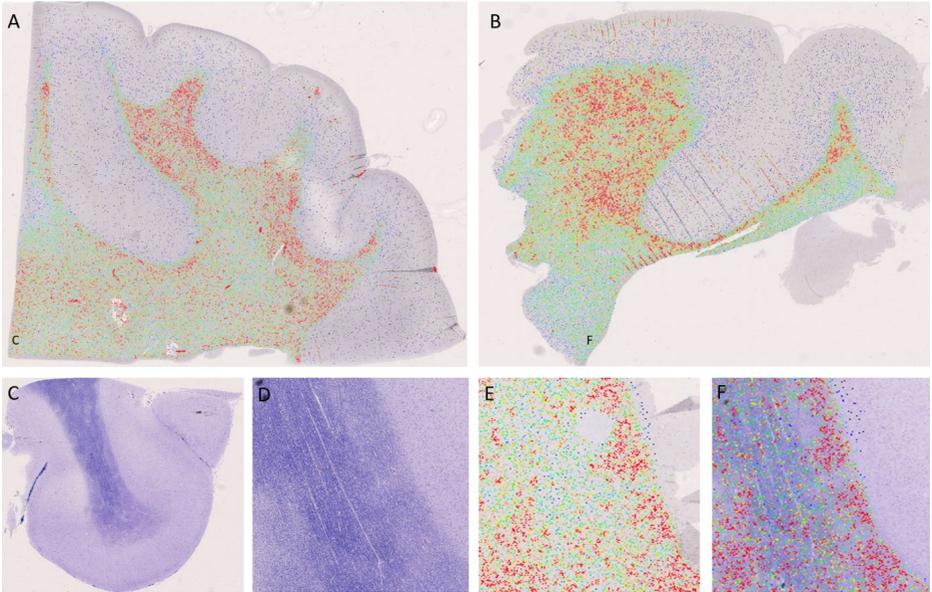


Figure 1: Patchy regions with increased oligodendroglial cell density (heatmap analysis in A, B, E) revealed a matching overlay with patchy areas of hypomyelination (F). MOGHE with *SLC35A2* mutations in A, C-F; B – MOGHE without *SLC35A2* mutation.

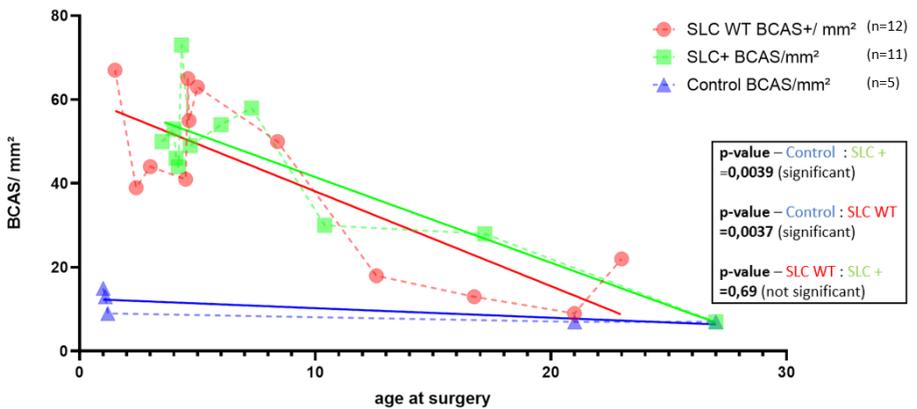


Figure 2: All MOGHE samples revealed a higher number of BCAS1-immunoreactive oligodendrocytes at early ages, which normalize with further maturation.

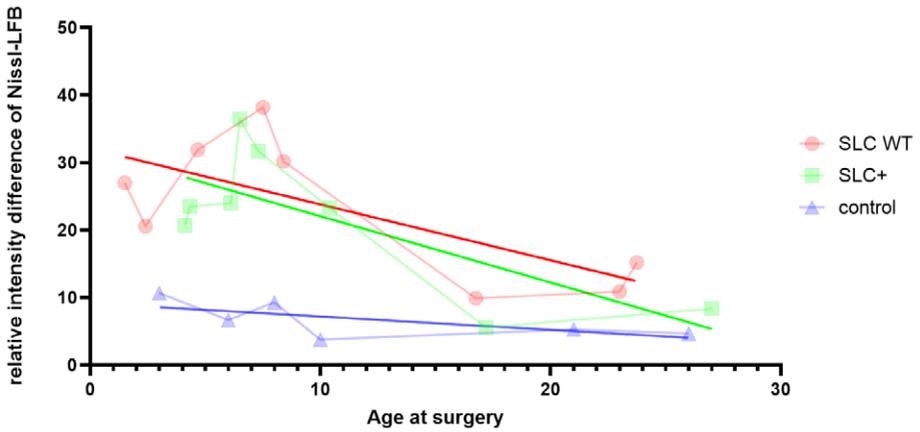


Figure 3: All MOGHE samples revealed a higher degree of hypomyelination (Nissl-Luxol-Fast-Blue, LFB) at early ages, which normalize with further maturation.